Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. G. Hegemann

Hämatologische Veränderungen bei extrakorporalen Schweineleberperfusionen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Walter Matschl
aus Honetschlag/CSSR

Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. G. Hegemann

Hämatologische Veränderungen bei extrakorporalen Schweineleberperfusionen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Walter Matschl
aus Honetschlag/CSSR

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan : Prof. Dr. Dr. H. Pauly
Referent : Priv.-Doz. Dr. K. Schwemmle
Korreferent : Prof. Dr. G. Hegemann
Tag der mündl. Prüfung : 4. 8. 1972

I n h a l t s v e r z e i c h n i s

A. EINLEITUNG

Seitdem CLAUDE BERNARD (4) 1855 die isolierte Leberperfusion zum ersten Mal als eine Stoffwechselmaschine erkannt hatte, wurden zahlreiche Experimente durchgeführt. OTTO und Mitarbeiter (26) fanden 1958 heraus, daß im Tierexperiment durch eine extrakorporale Leberperfusion ein erhöhter Ammoniakspiegel gesenkt werden kann. Außerdem führten physiologische Untersuchungen zu der Feststellung, daß die isoliert perfundierte Leber über mehrere Stunden funktionstüchtig bleibt (32). Als wichtige Kriterien einer guten Leberfunktion werden Galleproduktion, Bromthaleinausscheidung, EW-Synthese, Ammoniakabbau, O_2-Verbrauch und die Veränderungen im Gerinnungssystem genannt. Die Funktionstüchtigkeit wurde von EISEMAN, BOECKL und anderen bei autologen, homologen und sogar bei heterologen Perfusionen mit menschlichem Blut gezeigt (6, 8-1o, 14, 15, 28, 32, 41).

Es war dann eine logische Weiterentwicklung, die heterologe Leberperfusion bei Patienten im Leberkoma als klinisch-therapeutische Möglichkeit zu versuchen.

In der vorliegenden Arbeit wird über experimentelle Untersuchungen mit der autologen, homologen und heterologen extrakorporalen Schweineleberperfusion und deren klinischer Anwendung berichtet.
Es war vorallem interessant, zu erfahren, wie Gerinnungssystem und Blutzellen durch die Perfusion geschädigt werden. Außerdem wurde untersucht, wie sich vorübergehender O_2-Mangel und Vergiftung mit Tetrachlorkohlenstoff und Allylformiat auswirken. Bei zwei Patienten wurde die Schweineleberperfusion auch klinisch angewandt.
Fernerhin wurde zum besseren Verständnis der hämatologischen Veränderungen bei homologen und autologen Perfusionen das Schweineblut untersucht.

B. EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN

1. Versuchstiere

Für die Versuche wurden 37 Schweine (15 Zwergschweine, 22 Hausschweine) mit einem durchschnittlichen Gewicht von 23 kg verwendet.

Die männlichen Tiere waren alle kastriert. Die Schweine wurden vor dem Versuch unter konstanten Bedingungen und 12 Stunden vorher nüchtern gehalten.

2. Narkose

Die Narkoseeinleitung erfolgte kurz vor Operationsbeginn mit Aether. Durch eine Infusion wurde über eine Ohrvene die Narkose mit 25o-5oo mg Trapanal je nach Gewicht der Tiere weitergeführt. Außerdem erhielten die Schweine o,5 g Ampicillin und 2o-6o mval Natriumbicarbonat (etwa 1 mval pro kg Körpergewicht). Anschließend erfolgte regelmäßig Tracheotomie und Endotrachealintubation mit einem Tubus mit aufblasbarer Manschette. Die künstliche Beatmung geschah mit Hilfe eines Pulmonaten.

3. Entnahme der Leber

Danach wurde in Rückenlage die Bauchhaut rasiert, gereinigt und mit Kodan-Lösung desinfiziert. Die Operation erfolgte unter sterilen Bedingungen. Mit einem ausgedehnten rechtsseitigen Rippenbogenrandschnitt, der bei Bedarf durch kreuzweise Incision in die Flanke und in den Mittelbauch erweitert wurde, wurde das Abdomen eröffnet. Pfortader und Choledochus wurden im Lig. hepatoduodenale freigelegt und isoliert. Um eine maximale Durchblutung während des Eingriffes zu erhalten, wurden die Blutgefäße nur freigelegt, jedoch nicht umschlungen. Nach Incision des Zwerchfelles wird die suprahepatische V.cava inferior und nach Lösung der Verbindungen zur Leber auch die infrahepatische Cava isoliert. Der Ductus choledochus wird möglichst peripher ligiert und durchtrennt, und nach

proximal wird ein Katheder zur Galleableitung eingeschoben. Der Ductus cysticus wird abgebunden, um die Gallenblase zu verschließen und einen Reflux der Galle in die Hauptgallengänge zu verhindern. Die restlichen Zwerchfellansätze werden durchtrennt. Bevor die Leber herausgehoben wird, werden A. hepatica, V. portae sowie beide Anteile der unteren Hohlvene rasch zwischen Klemmen durchtrennt. Die Pfortader wurde luftblasenfrei kanüliert. Nach Abnehmen der Klemmen an den beiden Cavastümpfen wurde sofort mit der Spülperfusion begonnen.
Erst danach wurde die Arterie kanüliert und ebenfalls durchströmt. Für die Perfusion wurde mit Ausnahme eines Versuches (nur Pfortader) A. hepatica und V. portae verwendet, da somit die günstigsten Voraussetzungen bestehen. Die Operation dauerte vom Hautschnitt bis zur Leberentnahme nach einiger Erfahrung etwa 25-3o Minuten. Während des Eingriffes werden dem Schwein 5o mg (5.ooo E) Heparin i.v. injiziert, um eine intrahepatale Gerinnung zu verhindern.
Wenn eine autologe Perfusion vorgesehen war, wurde die Leber erst dann entfernt, nachdem über eine Aortenpunktion mit einer Vakuumflasche (mit Heparin-freiem ACD-Stabilisator) etwa 9oo bis 1.ooo ccm Blut bei rasch laufender Infusion abgenommen worden waren. Die Erfahrung lehrte, daß man nicht genügend Blut gewinnt, wenn man die Leber vor der Blutentnahme entnimmt, da infolge Durchtrennung der V. cava inferior der Rückstrom zum Herzen zu stark beeinträchtigt wird.

4. Spülung der isolierten Leber

Nach entsprechender Übung vergingen zwischen Abklemmung der zuführenden Lebergefäße und dem Beginn der Spülung über die Pfortader ca. 1-2 Minuten (bei den letzten 2o Versuchen). Die Leber wurde mit 8-12°C kalter, physiologischer Kochsalzlösung von ihrem Eigenblut freigespült. Das Auswaschen dauerte solange, bis das Exfusat vollständig aufgehellt war und klar blieb, und die Leber in allen ihren

Bezirken ihre hellbraune Eigenfarbe aufwies. Um möglichst alle Kapillaren zu öffnen, werden die beiden Cava-Stümpfe intermittierend abgeklemmt. Je nach Größe der Leber waren etwa 4.000 bis 5.000 ccm NaCl-Lösung mit 20 mg (2.000 E) Heparin pro Liter erforderlich. Die Spülung wurde dann mit 500 bis 1.000 ml Dextranlösung (Neosubsidal) abgeschlossen. Diese abschließende Dextran-Spülung enthielt kein Heparin mehr, um das Heparin wieder weitgehend aus der Leber zu entfernen, da die Bestimmung des Prothrombin und der partiellen Thromboplastinzeit sonst zu sehr gestört worden wäre.

5. Perfusionsverfahren

Nach dem kalten Auswaschen wurde die Leber möglichst schnell in eine Perfusionskammer gelegt und an den vorbereiteten Perfusionskreislauf angeschlossen (Abb. 1).

Zwischen Leberentnahme und Beginn der Perfusion vergingen durchschnittlich 36 Minuten. Die doppelwandige Perfusionskammer besteht aus Plexiglas, wobei die Schläuche für V. portae und A. hepatica durch Löcher im Deckel geleitet werden. Die Galle wird durch den kanülierten Ductus choledochus abgeleitet und über eine seitliche Durchführung gesammelt. Zwischen der Doppelwand strömt erwärmtes Wasser, dessen Temperatur von 40°C mittels eines Thermostaten reguliert wird. Als Boden hat diese Kammer eine Siebplatte, auf der das Organ liegt und durch die das während der Perfusion entstehende Transsudat und das Blut aus der Leber, das aus beiden Stümpfen der unteren Hohlvene ausströmt, in das darunterliegende Reservoir fließen kann. Von hier aus gelangt es in einen Bubble-Oxygenator und somit wieder in den Maschinenkreislauf zurück. In den Oxygenator wurden 1,5 bis 2 Liter Sauerstoff/min. eingeleitet. Das mit Sauerstoff angereicherte Blut wurde dann mit einer Rollerpumpe über einen Gerinnselfänger zu einem nach dem Peltier-Prinzip konstruierten (Dittrich) Wärmeaustau-

scher geleitet. Mit einem elektromagnetischen Flowmeter wurde fortlaufend die Durchflußmenge bestimmt und auf etwa 1 ml pro g Lebergewicht eingestellt. Denn mit dieser Menge werden nach DRAPANAS (13) die günstigsten Ergebnisse erzielt. Mit einer Ausnahme (nur V. portae kanüliert)

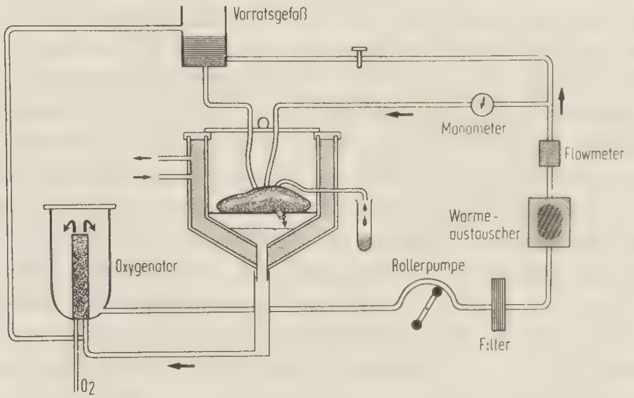


Abb. 1

wurden beide zuströmenden Gefäße durchströmt: Die V. portae über ein Vorratsgefäß mit einem hydrostatischen Druck von 3o-35 cm H_2O. In der A. hepatica wurde der Druck fortlaufend mit einem Druckumwandler (Statham) über ein Anzeigegerät gemessen. Mit der Schlauchklemme vor dem Vorratsgefäß wurde der arterielle Druck auf 12o-15o mm Hg eingestellt. Nach jeweils einer halben Drehung der Rollerpumpe sank der Druck auf etwa 1oo mm Hg ab, so daß sich eine annähernd pulsative Durchströmung ergab. Die Perfusionskammer, das gesamte Schlauchsystem und alle anderen Teile, die in unmittelbarem Kontakt mit dem Blut stehen, werden mit Aethylen-Oxyd sterilisiert, das gesamte Schlauchmaterial wurde nur einmal verwendet. Da dennoch bei einem Kontrollversuch - wahrscheinlich wegen bakterieller Verunrei-

migungen - der Ammoniakspiegel etwas anstieg, wurde dem Perfusionskreislauf regelmäßig ein Antibiotikum (o,5 g Ampicillin) zugesetzt. Um die Acidose auszugleichen, wurde zu Beginn der Perfusion außerdem 2o mval $NaHCO_3$ zugegeben, da eine Acidose den Gefäßwiderstand erhöht.
Der pH der Perfusionslösung wurde in regelmäßigen Abständen gemessen und, wenn nötig, mit weiteren kleinen Mengen $NaHCO_3$ korrigierend auf 7,4 eingestellt. Die Temperatur des Perfusionsblutes vor dem Eintritt in den Hitzeaustauscher und im Reservoir für die Durchströmung der Pfortader sowie die Temperatur der Leber und des Wassermantels in der Perfusionskammer werden mit elektrischen Thermometern gemessen und über einen Kompensationsschreiber ausgedrückt. Spätestens nach 3o Minuten hatte die Leber die gewünschte Temperatur von 38°C erreicht.
Für die Füllung des Perfusionskreislaufes wurden bei heterologen Perfusionen 1.ooo ccm Konservenblut, in einigen Fällen auch Erythrozytenkonzentrate und Aderlaßblut verwendet. Wegen der Schwierigkeiten bei der Blutbeschaffung in der zuständigen Blutbank konnte nur auf Konserven zurückgegriffen werden, die wegen ihres Alters (über 21 Tage alt) oder eines erhöhten GPT- und GOT-Gehaltes für Transfusionen nicht geeignet waren. Das Blut wurde mit 3oo ml Dextranlösung (Neosubsidal) verdünnt, sodaß etwa 1.3oo bis 1.4oo ml Perfusionsflüssigkeit zirkulierten.
Neben 3o heterologen Schweineleberperfusionen haben wir zum Vergleich auch 4 autologe und 3 homologe Perfusionen durchgeführt.
Bei autologen Perfusionen erfolgte die Füllung des experimentellen Kreislaufs mit in einer Vakuumflasche frisch gewonnenem Blut desselben Schweines, das als Leberspender diente. Bei homologen Perfusionen wurde frisch gewonnenes und konserviertes Blut von anderen Spendertieren verwendet. Auf Unterschiede bei autologen, homologen und heterologen Perfusionen haben BOECKL und Mitarbeiter (7) hingewiesen. Die einzelne Perfusion dauerte 3-4 Stunden.

6. Klinische Anwendung

Dreimal wurde die isolierte Schweineleberperfusion bei zwei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz als temporärer Organersatz (Abb. 2) angewandt.

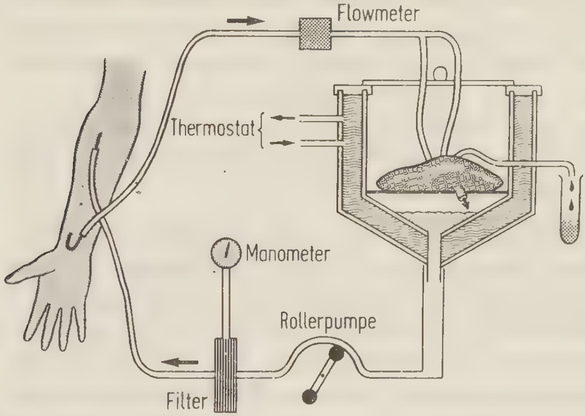


Abb. 2

Es wurde beim ersten Patienten die A. radialis und eine V. brachialis am Vorderarm, beim zweiten Patienten die A. femoralis in der Leistengegend und eine V. brachialis freipräpariert, kanüliert und anschließend der Kreislauf steril mit der Perfusionskammer, dem Reservoir und der Blutpumpe angeschlossen und mit gruppengleichem Blut (5oo ml Konservenblut) und 5oo ml Neosubsidal gefüllt.

Die üblichen Voraussetzungen wie Leberentnahme, Spülung der isolierten Leber und Perfusionsverfahren wurden schon vorher beschrieben. Der Blutfluß durch die Leber schwankte, entsprechend dem Zustand des Patienten, um 3oo ml/min.

Die Gerinnungszeit wurde mit Heparin (im arteriellen Schenkel) und mit Protaminchlorid (im venösen Schenkel) auf 4 bis 9 Minuten eingestellt.

7. Untersuchungen

a) Haemoglobin, Hämatokrit und Erythrozyten-Zahl wurden stündlich bestimmt.

b) Zur Beurteilung des Gerinnungssystems wurden die Thrombozyten gezählt und die partielle Thromboplastinzeit (ausgedrückt in % der Norm) und der Prothrombinwert gemessen. Die Bestimmung der Rekalzifizierungszeit erbrachte keine sicher verwertbaren Ergebnisse, da offenbar trotz abschließender Spülung der Leber mit Heparin-freiem Macrodex noch soviel Heparin in der Leber zurückgeblieben ist, daß der Test zu sehr gestört wird.

c) Um Auskunft darüber zu erhalten, inwieweit eine bewußte Schädigung der Leber das Gerinnungssystem beeinträchtigt und auch das Perfusionsblut durch hämatologische Veränderungen beeinflußt, wurde in vier Versuchen die Sauerstoffzufuhr unterbrochen (2o und 3o Minuten). Einmal wurde die Leber im bereits verstorbenen Spenderschwein belassen und erst nach 3o Minuten entnommen. In fünf Versuchen ist die Leber mit Tetrachlorkohlenstoff (4 bis 15 Minuten) und in drei Versuchen mit dem ebenfalls sehr lebertoxischen Allylformiat (5 bis 1o Minuten) vergiftet worden. Bei diesen Versuchen wurden diese leicht flüchtigen toxischen Substanzen in die für die Anfeuchtung des O_2 bestimmten Waschflaschen am Sauerstoffgerät eingefüllt, mit Sauerstoff durchströmt und dem Oxygenator zugeführt.

d) Außerdem wurden zu Vergleichszwecken hämatologische Bestimmungen über das Schweineblut durchgeführt. (Hämatokrit, Hämoglobin, Erythrozyten, Thrombozyten, Rekalzifizierungszeit, Gerinnungszeit, Prothrombin, partielle Thromboplastinzeit)

8. Untersuchungsmethoden

Das zu untersuchende Blut wurde jeweils durch einen Hahn im "arteriellen Blut" führenden Schlauch am Bubble-Oxygenator abgenommen.

a) Zählung der roten Blutkörperchen:

Das Blut wird mit einer Erythrozyten-Pipette bis zur Marke o,5 aspiriert und hernach mit Verdünnungsflüssigkeit HAYEM'scher Lösung bis zur Marke 1o1 aufgefüllt, womit eine Verdünnung von 1:2oo erreicht wird. Nach ausreichender Durchmischung wird die Neubauer'sche Zählkammer beschickt. Die Zählung erfolgt nach 3 Minuten.

b) Hämatokritbestimmung

Die Bestimmung erfolgt mit der hochtourigen Micro- Haematocritzentrifuge von der Fa. Hawksley (12.ooo U/min). Bei dieser Methode werden hierzu jeweils zwei heparinisierte, dünnwandige Kapillaren (Durchmesser 1 mm, Länge 75 mm) zu 3/4 mit Blut gefüllt, das blutfreie Ende über den Bunsenbrenner zugeschmolzen und 5 Minuten zentrifugiert.

c) Hämoglobingehaltbestimmung der Erythrozyten mit der Cyan-Hb-Methode:

Es werden o,o2 ml Blut mit einer SAHLI-Pipette abgenommen und mit 5 ml "Trafo-Lösung" (Natr. bicarb. 1,oo, Kaliumcyanid o,o5, Kaliumferricyanid o,2o, Aqua dest. ad 1.ooo,oo) versetzt und nach mindestens 1o Minuten die Dicke des Gemisches mit der eines Standards ("Trafo-Lösung") am Photometer, dem sog. Hämometer (Wellenlänge 546 mμ) verglichen. Die Werte werden in % angegeben, wobei 16 g% = 1oo %.

d) Thrombozytenzählung:

Direkte Zählung in der Zählkammer mit der Phasenkontrastmethode nach FEISSLY und LÜDIN (18)
Mit einer Erythrozytenpipette wird Blut bis zur Marke o,5 aufgesaugt und mit 2 %-iger Novocain-Lösung bis zur Marke 1o1 verdünnt. Nach kräftigem Umschütteln füllt man die Neubauer'sche Zählkammer und läßt sie etwa 3o Minuten in einer feuchten Kammer stehen. Dann werden unter einem Phasenkontrastmikroskop bei starker Trocken-vergrößerung die Thrombozyten ausgezählt.

e) Bestimmung der partiellen Thromboplastinzeit (PTZ):
Die Bestimmung wurde im Labor für klinische Chemie der Chir. Universitätsklinik Erlangen mit einem automatischen Koagulometer nach SCHNITGER und GROSS (34) durchgeführt.
Das Citratblut (1:1o) wird sofort nach der Abnahme 5 Minuten bei 3.5oo/U zentrifugiert und das Plasma direkt anschließend sorgfältig ohne Erythrozytenbeimengung abpipettiert. Danach werden o,1 ml Citratplasma und o,1 ml PTZ-Reagenz-Suspension (partielle Thrombokinase-Lösung) in einem Reagenzglas zusammengegeben. Zur vollständigen Aktivierung des endogenen Gerinnungssystems wird dieser Ansatz exakt 2 Minuten bei 37°C inkubiert. Nach dem Erwärmen fügt man o,1 ml auf 37°C vorgewärmte Calciumchlorid-Lösung hinzu und ermittelt sofort die Zeit bis zum Gerinnungseintritt. Auf einer mit normalem Plasma aufgestellten Bezugskurve läßt sich die Aktivität in Prozent ablesen.
Normalwerte: 8o bis 1oo % (entspricht 55 bis 53 sec.)

f) Prothrombin-Bestimmung im Citratplasma:
Diese Bestimmung wurde ebenfalls im Labor für klin. Chemie durchgeführt.
Die Ausführung ist ähnlich wie bei PTZ:
Man gibt o,1 ml Citratplasma (1:1o) in ein Reagenzglas. In ein zweites wird das spezifische Reagenz (Simplastin-Lösung von Fa. Goedecke) gegeben. Beide Gläschen werden bei 37°C für 1 Minute vorgewärmt. Danach wird dem Gläschen mit o,1 ml Citratplasma o,2 ml Simplastin-Lösung hinzugefügt und die Gerinnung zeitlich abgestoppt.
Normalwerte: 1oo % (entspricht 11,5 sec.)

g) Bestimmung der Rekalzifizierungszeit nach HOWELL (21):
In ein Rekalzifizierungsröhrchen gibt man o,5 ml Citratblut und wärmt dieses 1 Minute bei 37°C im Gerinnungsthermostaten vor. Dazu fügt man nach Ablauf der Vorwärmzeit mit einer Pipette o,5 ml Kalziumchlorid-Lösung m/4o,

setzt die Stoppuhr in Gang und bestimmt den Eintritt der Gerinnung.

Normalwerte: 9o bis 12o Sekunden

Pathologische Werte: über 135 Sekunden

h) Gerinnungszeit:

Methode nach SCHULZ (35):

Eine Glaskapillare wird mit Venenblut gefüllt, eine Stoppuhr in Gang gesetzt und die Kapillare bei Zimmertemperatur alle 3o Sekunden mit einer Glasfeile angesägt und ein Teil abgebrochen, und die Gerinnung nun in einem mit destilliertem Wasser gefüllten Röhrchen bestimmt.

Normalwerte: beginnende Gerinnung 5 - 9 Minuten
komplette Gerinnung 15 - 2o Minuten

C. E R G E B N I S S E

Durch die Auswertung der Ergebnisse werden die Experimente im verschiedene Hauptgruppen eingeteilt:

I. HETEROLOGE PERFUSIONEN

Insgesamt wurden 15 heterologe Perfusionen durchgeführt, bei denen als Perfusat 3oo ml Neosubsidal und ungefähr 1.000 ml menschliches Konservenblut, davon im jeweils zwei Fällen Erythrozytenkonzentrat, Erythrozytenkonzentrat mit menschlichem Konservenblut und Aderlaßblut, wobei eines stark ikterisch war, verwendet wurden. Die Erythrozytenkonzentrate wurden entsprechend stärker verdünnt (teilweise zusätzlich mit physiologischer Kochsalzlösung) als die Konserven, um annähernd dieselben Bedingungen zu erhalten. Als arterielle Einstromgefäße dienten die V. portae und die A. hepatica, mit Ausnahme eines Versuches, bei dem die A. hepatica weder bei der Ausspülung noch während der Perfusion der Schweineleber als Einstromgefäß benützt wurde, sondern nur die V. portae (Tab. 1).

a) Generelle Betrachtungen

Grundsätzlich kam es bei allen 15 Versuchen nach 4 Stunden Perfusion zu einer Verminderung der Blutwerte (Abb. 3).

Dabei kann man sehen, daß das Hämoglobin in den ersten drei Stunden nur ganz wenig abnimmt (9,3%), während es bis zur vierten Stunde zu einem starker Abfall kommt (22%). Insgesamt findet man eine Abnahme von 29,13 %. Ähnlich verhält es sich mit den Erythrozyten (nach 1 Std. -6,2%, zwischen 1. und 3. Std. -6,3%, zwischen 3. und 4. Std. -18,2%; insgesamte Veränderung -28%) und dem Hämatokritwert (nach 1 Std. -8,22%, zwischen 1. und 3. Std.

Tabelle 1. Veränderung im Blutbild und Gerinnungssystem während 4 Std. heterologer Perfusion (Mittelwerte)

	E.	n	Beginn	1.Std.	2.Std.	3.Std.	4.Std.
Erythrozyten	Mill./cmm	15	3,25	3,o5	3,o7	2,86	2,34
Hämoglobin	%	15	65	6o,5	62	59	46
Hämatokrit	%	15	28	26	25	25	19
Thrombozyten	pro cmm	15	77 8oo	78 ooo	64 5oo	55 8oo	53 ooo
Prothrombin	%	13	35	37,3	45,6	43,7	5o,7
PTZ	in % d.Norm	1o	38,6	33	49,3	67	74,9
RKZ	sec	11	185	275	265	255	225

-3,5% und zwischen 3. und 4. Std. -23,4%; insgesamte Verminderung von -32,2%).

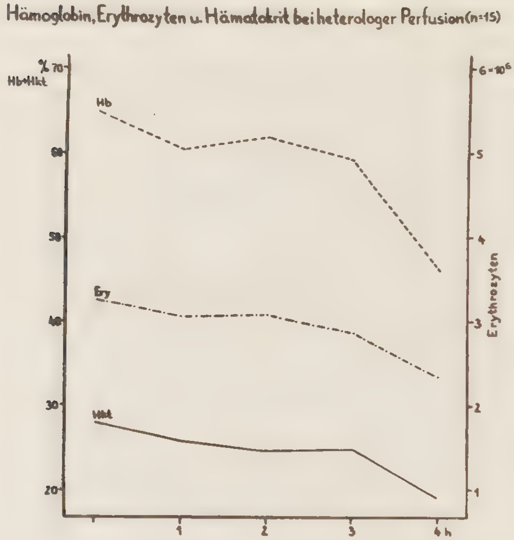


Abb. 3

Die Zahl der Thrombozyten bleibt anfangs annähernd konstant; nach 1 Stunde kommt es aber zu einem steilen Abfall, der sich während der letzten Perfusionsstunde wieder etwas auffängt (Abb. 3 a). Die prozentuelle Abnahme zwischen der 1. und 3. Stunde beträgt 28,5% und insgesamt 31,9%.

Der Prothrombinwert steigt mit Schwankungen auf 5o,7% an. Dies bedeutet eine prozentuelle Zunahme von ungefähr 45%.

Die Partielle Thromboplastinzeit (PTZ) zeigt zuerst eine Abnahme von 38,6% auf 33%, um dann fast konti-

nuierlich auf einen Wert von 74,9% anzusteigen.

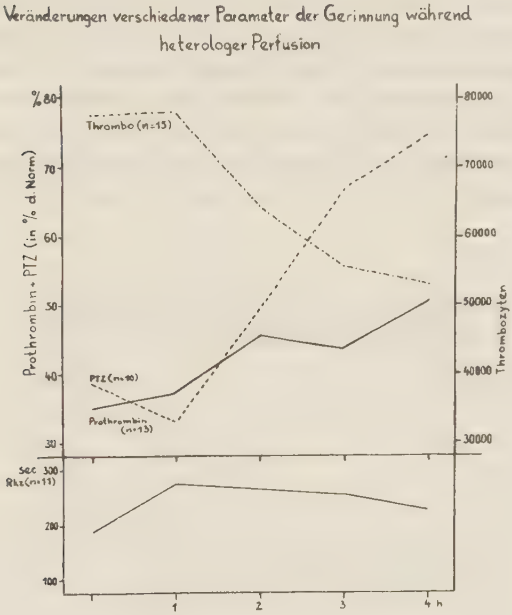


Abb. 3 a

Dies bedeutet eine prozentuelle Zunahme von ungefähr 94%.

Die Bestimmung der Rekalzifizierungszeit erbrachte aus schon vorher angegebenen Gründen keine sicher verwertbaren Ergebnisse. Es ergaben sich von vorneherein hohe pathologische Werte. In manchen Fällen kam es zu gar keiner Gerinnung.

b) Erythrozytenkonzentrat als Perfusat (Abb. 4)
Grundsätzlich hat sich auch hier gezeigt, daß es

zu einem ähnlichen Absinken von Ery-Zahlen, Hämoglobin und Hämatokrit während und nach 4-stündiger Perfusion kommt. Auch die Thrombozytenzahl nimmt durchwegs ab. Der Prothrombinwert steigt mit unterschiedlichen Schwankungen an (Abb. 4). Diese Beurteilung kann aber nicht als repräsentativ gelten, da nur Messungen aus einem Versuch ausgewertet wurden.
Die partielle Thromboplastinzeit wurde nicht bestimmt.

Hämatologische Veränderungen bei heterologer Perfusion mit Erythrozyten-Konzentrat + Neo-Subsidal (n=2)

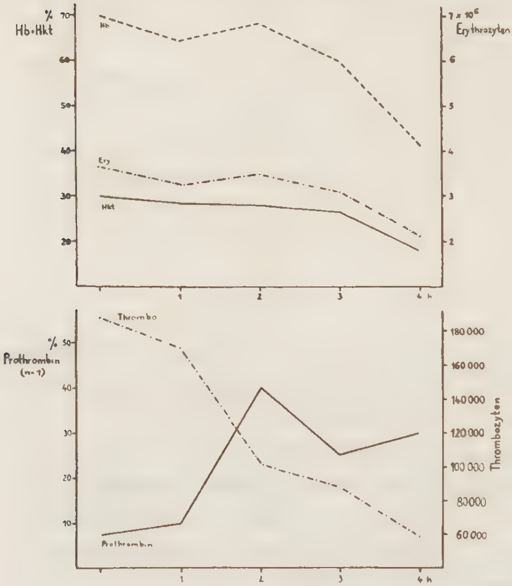


Abb. 4

c) Erythrozytenkonzentrat mit menschlichem Konservenblut

Für die Erythrozyten, Thrombozyten, Hämoglobin und Hämatokrit gilt dasselbe wie in den vorhergehenden Versuchen, denn auch bei dieser Anordnung kommt es generell zu einer Verminderung. Während das Prothrombin bis zur 2. Stunde von 13% auf 43% ansteigt, um dann wieder auf 25% langsam abzusinken, nimmt PTZ (in % der Norm) durchgehend ab: von 47% auf 2o%, d.h. es kommt zu einer wesentlichen Verlängerung

Hämatologische Veränderungen bei heterologer Perfusion mit Aderlaßblut(n=2)

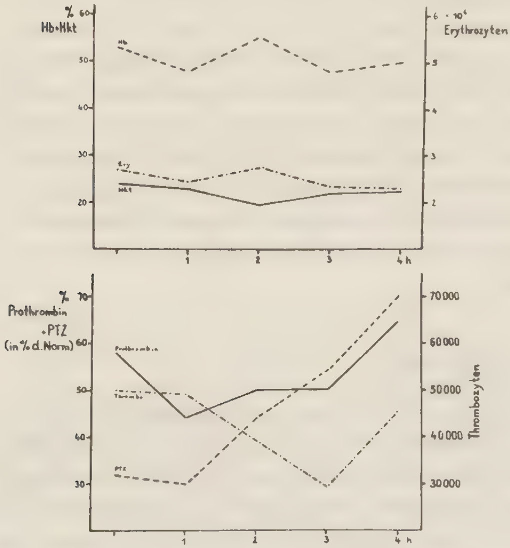


Abb. 5

von PTZ infolge Verminderung eines oder mehrerer Gerinnungsfaktoren. Wahrscheinlich ist es darauf zurückzuführen, daß im Erythrozytenkonzentrat wegen des Plasmaentzuges ein großer Teil der Gerinnungsfaktoren fehlt.

d) Versuche mit Aderlaßblut

Insgesamt gesehen kam es auch hier wieder nach 4 Stunden Perfusion zu einer Verminderung der Ery-Zahlen, des Hämoglobins, Hämatokrits und der Thrombozytenzahlen, die aber gering war.
Der Abfall beträgt bei den Erys 14,8%, beim Hb 8,7%, Hkt 6,25% und bei den Thrombozyten 1o%. Diese Werte waren jedoch während der Perfusion starken Schwankungen unterworfen, besonders bei den Thrombozyten (Abb. 5). Die Prüfungen zur Beurteilung des Gerinnungssystems dagegen demonstrieren, daß es während der Perfusion zu einem eindrucksvollen Anstieg des Prothrombins und zu einer Verkürzung von PTZ kommt. Dies deutet auf eine gute Funktion der extrakorporal perfundierten Leber trotz Aderlaßblut hin (Abb. 5). Der prozentuelle Anstieg beträgt beim Prothrombin 12% und bei PTZ 1o3,1%.

II. HOMOLOGE PERFUSIONEN

Es wurden insgesamt 3 Perfusionen durchgeführt (Tab. 2) Bei den Perfusionen mit homologem Blut fielen Erythrozyten, Hkt und Hb innerhalb der 4 Stunden ebenfalls ab (Abb. 6 a). In ihrem Abfall kommt es fast zu einem simultanen Verlauf, denn nach 1 Stunde findet sich eine prozentuelle Verminderung von 24,5% bei den Ery-Zahlen, von 21,4% beim Hämatokrit und von 17,9% beim Hämoglobin. Zwischen 1. und 3. Stunde blieb a Ery und Hkt weitgehend konstant. In der letzten Stunde sieht man wieder

Tabelle 2. Veränderung im Blutbild und Gerinnungssystem während 4 Std. homologer Perfusion (Mittelwerte)

	E.	n	Beginn	1.Std.	2.Std.	3.Std.	4.Std.
Erythrozyten	Mill./cmm	3	4,7o	3,55	3,33	3,36	2,66
Hämoglobin	%	3	59,7	49	47	42	3o,5
Hämatokrit	%	3	28	22	19	21	15
Thrombozyten	pro cmm	3	155 ooo	197 ooo	159 ooo	149 ooo	95 ooo
Prothrombin	%	2	46	47	49	63	58
PTZ	in % d.Norm	2	49,5	51	51,5	75	9o
RKZ	sec	1	1o5	27o	36o	42o	-

einen steilen Abfall: bei den Erythrozyten um 20,8%,

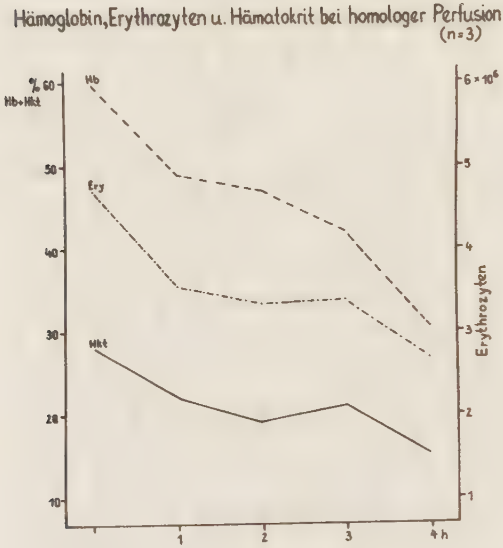


Abb. 6 a

dem Hämatokrit um 28,6% und dem Hämoglobin um 27,4%. Insgesamt führte die Perfusion zu einer Verminderung der korpuskulären Elemente und Proteine im Blut um fast die Hälfte (Erythrozyten -43,4%, Hämatokrit -46,4%, Hämoglobin -48,9%).
Die Thrombozyten stiegen zunächst etwas an, fielen nach der ersten Stunde aber langsam und nach der dritten Stunde rasch um insgesamt 38,7% ab. Bei den Gerinnungsfaktoren kann man durchwegs ein Ansteigen beobachten. Das Prothrombin stieg etwas an (37%) und bei der PTZ konnte sogar eine Normalisierung (9o% entsprechend

54 sec.) - das bedeutet einen prozentuellen Anstieg von insgesamt 81,8% - beobachtet werden (Abb. 6 b). Allerdings war die Anzahl der Messungen gering. Ebenso kann die Rekalzifizierungszeit wegen des ein-

Veränderung verschiedener Parameter der Gerinnung
während homologer Perfusion

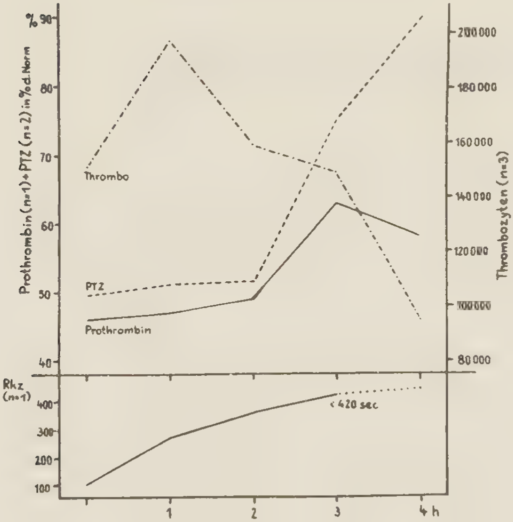


Abb. 6 b

maligen Testes nicht allgemein gültig sein.

III. AUTOLOGE PERFUSIONEN

Ähnlich war das Ergebnis bei den vier autologen Schweineleberperfusionen (Tab. 3). Erythrozyten, Hämoglobin und Hämatokrit nahmen kontinuierlich ab und nach Beendigung der Perfusion fand sich eine Verminderung von 25,7% bei den Erythrozyten, von 19,4% beim Hämoglobin und von 26,3% beim Hämatokrit (Abb. 7 a).

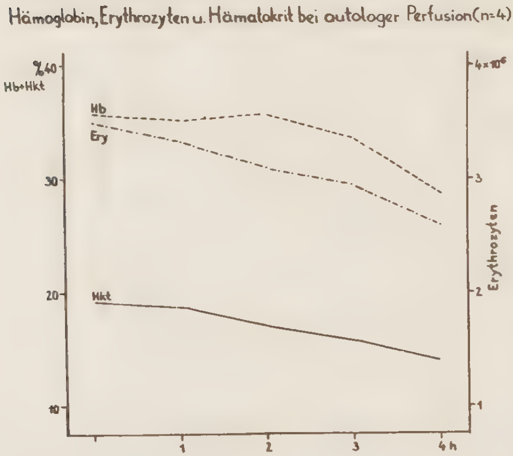


Abb. 7 a

Das Verhalten der Gerinnungsteste während der autologen Perfusion war unterschiedlich:
Vorallem bezeichnend ist der steile Abfall der Blutplättchen (-26,3%). Die Gerinnungszeit war dementsprechend verlängert. Die Rekalzifizierungszeit kann nicht verwertet werden, da das abgenommene Schweine-

Tabelle 3. Veränderung im Blutbild und Gerinnungssystem während 4 Std. autologer Perfusion (Mittelwerte)

	E.	n	Beginn	1.Std.	2.Std.	3.Std.	4.Std.
Erythrozyten	Mill./cmm	4	3,49	3,33	3,13	2,94	2,6o
Hämoglobin	%	4	35,75	35,25	35,75	33,75	28,66
Hämatokrit	%	4	19,25	18,75	17	15,75	14
Thrombozyten	pro cmm	4	174 5oo	16o 5oo	148 5oo	136 ooo	128 6oo
Prothrombin	%	3	35,3	36,3	53,3	52	54
PTZ	in % d.Norm	3	4o	44,5	5o	67,5	7o
RKZ	sec	-	-	-	-	-	-

blut heparinisiert war, denn Heparin führt nach SCHLOSSER und RUGE zu Thrombozytenverminderung, Fibrinolyse und Verlängerung der Gerinnungszeit (4o).

Prothrombin und partielle Thromboplastinzeit stiegen trotz autologen Blutes weniger an, als bei den homologen Perfusionen.

Veränderungen verschiedener Parameter der Gerinnung während autologer Perfusion

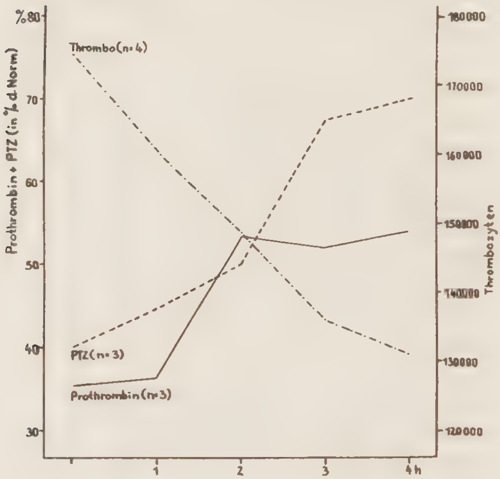


Abb. 7 b

Das isolierte Prothrombin wird prozentuell um 54,3% erhöht (von 35,3% auf 54%), wobei es einmal in der dritten Stunde zu einer kleinen Verminderung kommt. Ebenfalls nimmt die partielle Thromboplastinzeit pro-

zentuell um 75% ab, nämlich von 77,5 sec. (entspricht 4o%) auf 57,5 sec. (entspricht 7o%).
Es muß natürlich darauf hingewiesen werden, daß die niedrigen Ausgangswerte im Perfusat (vorallem von der partiellen Thromboplastinzeit und Prothrombin) bei den Perfusionen, besonders bei den autologen, durch die Verdünnung des Blutes (Stabilisator + Neosubsidal) bedingt sind.
Bei der statistischen Auswertung ergaben sich - betrachtet man die heterologen, homologen und autologen Perfusionen im Gesamten - signifikante Abnahmen zu den Ausgangswerten bei den Erythrozyten und dem Hämoglobin nach 4 Stunden (t-Test, p = o,o1), beim Hämatokrit durchgehend nach der 2. bis zur 4. Stunde (t-Test, p = o,o5). Zudem war der 4-Stunden-Wert bei der PTZ signifikant höher zum Ausgangswert (t-Test, p = o,o5). Bei Prothrombin und Thrombozyten konnte keine Signifikanz festgestellt werden.

IV. HETEROLOGE PERFUSIONEN MIT ISCHAEMIE

Bei vier heterologen Perfusionen wurde nach 1 Stunde Perfusion durch Abstellen des artifiziellen Kreislaufs für verschieden lange Perioden (2o bis 3o Min.) vorübergehend "Ischaemie" erzeugt. Einmal wurde eine Kadaverleber verwendet, die erst 3o Minuten nach dem Tode des Spendertieres perfundiert wurde. (Tab. 4)

a) Untersucht man das Blutbild, so zeigen sich auch hier wieder die gleichen Veränderungen im Verhalten der Erythrozyten, des Hämatokrits und Hämoglobins. Die Erythrozyten nahmen um 57,1% in 4 Stunden ab, Hkt und Hb um 26,3% bzw. 21,1%.

Tabelle 4. a) Veränderung im Blutbild und Gerinnungssystem während 4 Std. heterologer Perfusion mit verschieden langem O_2-Mangel (Mittelwerte)

	E.	n	Beginn	1.Std.	2.Std.	3.Std.	4.Std.
Erythrozyten	Mill./cmm	4	2,91	2,8o	2,31	2,26	1,25
Hämoglobin	%	4	59	57	55	53	46
Hämatokrit	%	4	25,5	24	23,8	22,5	18,5
Thrombozyten	pro cmm	4	78 ooo	6o ooo	42 ooo	35 5oo	29 ooo
Prothrombin	%	4	39	38	38,5	51	43,8
PTZ	in % d.Norm	3	5o,3	4o,75	45	48	55

b) Einzelwerte

	n	Beginn	1.Std.	2.Std.	3.Std.	4.Std.
3o Min. Ischaemie:	2					
Erythrozyten		3,45	3,36	2,9o	2,87	1,25
Hämoglobin		68,5	71	63,5	6o,5	46
Hämatokrit		28,5	29,5	27	25	18,5
Thrombozyten		85 ooo	58 ooo	5o ooo	37 ooo	29 ooo
Prothrombin		26	42,5	43	5o	43,8
PTZ		34	39,5	35	37,5	55
2o Min. Ischaemie:	1					
Erythrozyten		2,63	2,82	2,6o	2,65	
Hämoglobin		52	52	56	56	
Hämatokrit		25	25	25	24	
Thrombozyten		96 ooo	92 ooo	42 ooo	38 ooo	
Prothrombin		55	47	47	45	
PTZ		68	39	4o	42	
RKZ (sec)		3oo	3oo	36o	36o	
Kadaverleber:	1					
Erythrozyten		2,13	1,65	1,85	1,67	
Hämoglobin		47	33	38	37	
Hämatokrit		2o	13	16	16	
Thrombozyten		46 ooo	32 ooo	36 ooo	3o ooo	
Prothrombin		22	21	21	21	
PTZ		35	45	45	47	
RKZ		27o	3oo	3oo	3oo	

Während des extrakorporalen Kreislaufes fielen besonders die Thrombozyten steil ab (um 62,8%) (Abb. 8 a).

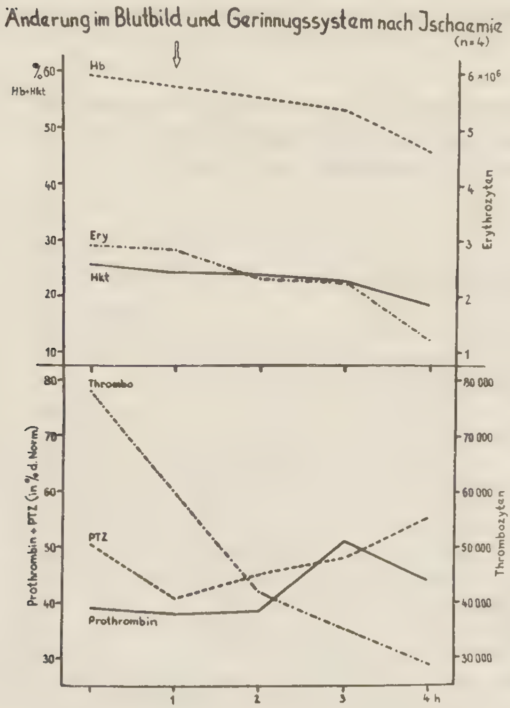


Abb. 8 a

Bei den normalen Schweineleberperfusionen ohne Ischaemie war eine solche Abnahme nicht festzustellen. Die partielle Thromboplastinzeit wird nur ganz gering verkürzt (um 9,3%) und bleibt weit unter dem Normalwert. Ähnlich ist es beim

Prothrombin, das nach der Ischaemie zunächst seinen Ausgangswert beibehält und dann vorübergehend etwas ansteigt. Insgesamt kommt es zu einer prozentuellen Steigerung um +12,8%, wobei der Faktor II-Spiegel im Blut aber weit unter dem Normalwert bleibt (Abb. 8 a).

b) Separate Betrachtungen zeigen, daß die Höhe des Abfalles von Ery, Hb und Hkt von der Dauer der Ischaemie abzuhängen scheint (Abb. 8 b).

Änderungen im Blutbild und Gerinnungssystem nach verschieden langem O_2-Mangel

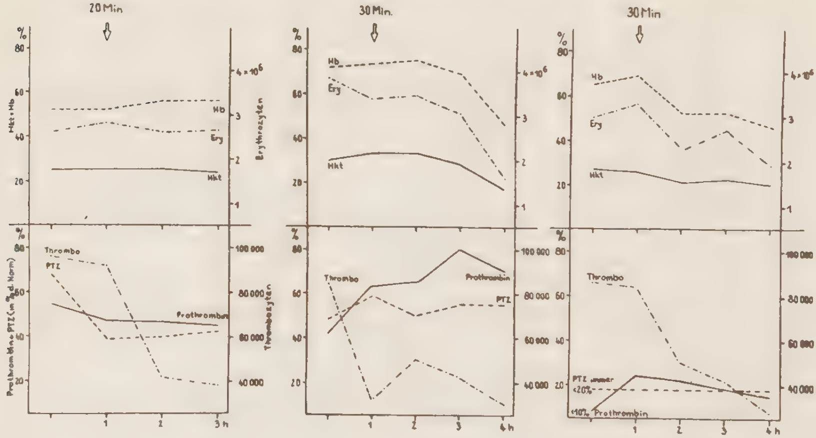


Abb. 8 b

Die Erythrozyten werden bei 30 Minuten Ischaemie bis zu 58,1% vermindert. Die Thrombozyten fallen stets steil ab bis zu 67,4%. PTZ ist ebenfalls

immer sehr verlängert. Dasselbe gilt im wesentlichen für Prothrombin (Abb. 8 b).

c) In einem Versuch wurde eine Kadaverleber verwendet (Abb. 8 c).

Veränderungen im Blutbild und Gerinnungssystem bei Perfusion einer Kadaverleber

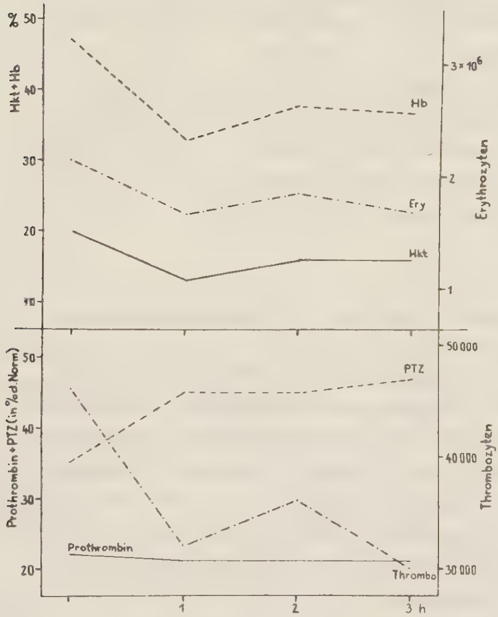


Abb. 8 c

Auch hier ergeben die Untersuchungen eine Verringerung an Erythrozyten, Hämoglobin und Hämatokrit durchschnittlich um 21%.

Nur im der ersten Perfusionsstunde war ein Abfall festzustellen. Die Thrombozyten werden um ein Drittel gegenüber der Ausgangszahl reduziert. Das Prothrombin bleibt während der ganzen Perfusionsdauer auf einem Wert von 21 bzw. 22%. Im Gegensatz dazu verbessert sich die partielle Thromboplastinzeit gering von 86 sec. auf 71 sec. während der 1. Stunde und verringert sich dann nur noch unwesentlich um 2 sec. Man muß dabei aber berücksichtigen, daß es nur ein Einzelversuch war.
Statistisch signifikante Unterschiede zu den Ausgangswerten fanden sich nur beim 4-Stunden-Wert der Erythrozyten (t-Test, p = o,o5) und bei den Thrombozyten durchgehend ab der 2. Stunde (t-Test, p = o,o5).

V. HETEROLOGE PERFUSIONEN MIT ALLYLFORMIAT-VERGIFTUNG

Mit dem sehr lebertoxischen Allylformiat, das ein Ester von Allylalkohol und Ameisensäure ist, wurden drei Versuche zwischen 5 und 1o Minuten durchgeführt. (Tab. 5) Diese leicht flüchtige toxische Substanz wurde 1 Stunde nach dem Beginn in die für die Anfeuchtung des O_2 bestimmten Waschflaschen am Sauerstoffgerät eingefüllt, mit Sauerstoff durchströmt und dem Oxygenator zugeführt.
Nach der 5 Minuten dauernden Vergiftung, die nach etwa einer halben Stunde Perfusionsbeginn eingeleitet wurde, fanden sich typische Veränderungen im Blutbild. Es kam während der 3. Stunde Perfusion zu einem Absinken der Erythrozyten, Hämoglobin und Hämatokrit. Die prozentuelle Veränderung der roten Blutkörperchen beträgt 38,2%. Die Thrombozyten fallen nach einem ge-

Tabelle 5. a) Veränderung im Blutbild und Gerinnungssystem während 3 Std. heterologer Perfusion mit Allylformiat-Vergiftung (Mittelwerte)

	E.	n	Beginn	1.Std.	2.Std.	3.Std.
Erythrozyten	Mill./cmm	3	2,87	2,55	2,73	1,6o
Hämoglobin	%	3	57	51,3	54,7	39
Hämatokrit	%	3	24,3	25,7	24	15,7
Thrombozyten	pro cmm	3	62 7oo	55 3oo	3o ooo	24 ooo
Prothrombin	%	2	34,5	22	1o	ger.nicht
part. Thrombinzeit	i.% d.Norm	2	74,5	4o	gerinnt nicht mehr	

b) Einzelwerte

	n	Beginn	1.Std.	2.Std.	3.Std.
5 Minuten:	1				
Erythrozyten		1,97	1,88	2,o1	1,41
Hämoglobin		36	38	41	31
Hämatokrit		17	18	19	13
Thrombozyten		56 ooo	6o ooo	38 ooo	28 ooo
Prothrombin		22	ger.n.	1o	-
part. Thrombinzeit		1oo	36	gerinnt nicht mehr	
Rekalzifizierungszeit(sec)		3oo	3oo	3oo	3oo
7 Minuten:	1				
Erythrozyten		2,96	2,17	2,95	1,83
Hämoglobin		63	43	62	52
Hämatokrit		25	22	2o	2o
Thrombozyten		4o ooo	42 ooo	26 ooo	24 ooo
Rekalzifizierungszeit		375	465	48o	48o
1o Minuten:	1				
Erythrozyten		3,69	3,61	3,24	1,56
Hämoglobin		72	73	61	34
Hämatokrit		31	37	33	14
Thrombozyten		92 ooo	64 ooo	26 ooo	2o ooo
Prothrombin		47	43	1o	ger.nicht
part. Thrombinzeit		49	44	gerinnt nicht mehr	
Rekalzifizierungszeit		36o	33o	36o	36o

ringen Anstieg in der 1. Stunde um 5o % ab. Besonders auffallend ist die schwere Schädigung der Faktoren im Gerinnungssystem. Die PTZ wird wesentlich verlängert. Denn PTZ fällt vom Normalwert (1oo% entspricht 53 sec.) in der 1. Stunde auf 36% (86 sec.) ziemlich steil ab und in der 2. Stunde ist sie nicht mehr meßbar. Dies ist ein Hinweis auf eine schwere Gerinnungsstörung. Genauso verhält es sich mit dem isolierten Prothrombin: Dessen Wert sinkt sofort so stark ab, daß er nicht mehr bestimmt werden kann, da es zu keiner Gerinnung kommt (Abb. 9 a).

Änderungen im Blutbild und Gerinnungssystem nach verschieden langer Dauer von Allylformiat-Vergiftung

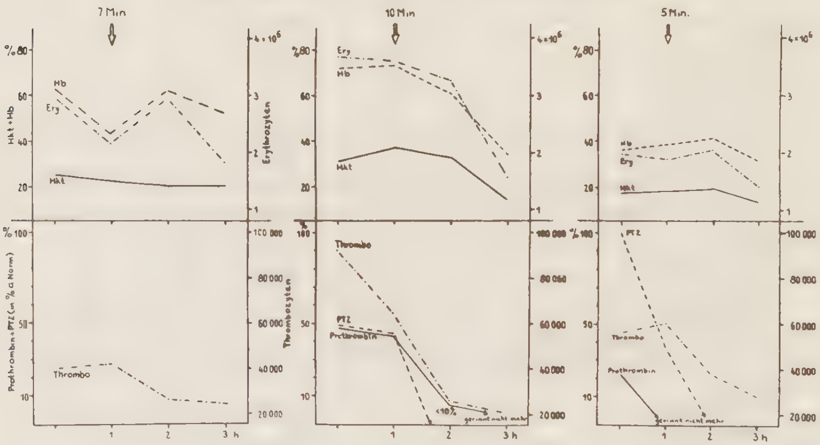


Abb. 9 a

Außerdem entsteht durch die Vergiftung eine starke Hämolyse.

Ähnliche Befunde finden sich bei einer Allylformiat-Einwirkung von 7 Minuten: Nur stellt man hier eine stärkere

Verringerung der Erythrozytenzahlen fest (-38,2%), während die Abnahme der Thrombozyten prozentuell geringer ist (Abb. 9 a).
Besonders schwere Veränderungen im Blutbild und Gerinnungssystem stellt man kurz nach einer Vergiftungsdauer von 1o Minuten fest. Die Erythrozyten, das Hämoglobin und der Hämatokrit fallen während der Perfusion, besonders in der 3. Stunde, stark ab: Die Ery um 58%, Hb und Hkt um 53 bzw. 55% (Abb. 9 a).
Die Thrombozytenzahlen fallen sofort nach der Vergiftung und während der weiteren Perfusion steil ab. Am Ende werden nur noch 22% der Ausgangszahl gezählt. Die PTZ wird stark verlängert und ist ab der 2. Stunde nicht mehr meßbar.
Ähnlich ist es beim Prothrombin (Abb. 9 a). Zudem kommt es wieder zu einer ausgedehnten Hämolyse.
Insgesamt gesehen führt die Allylformiat-Vergiftung generell zu eklatanten Veränderungen im Blutbild und Gerinnungssystem (Abb. 9). Verglichen mit den anderen vorhergehenden Perfusionen findet man mit Ausnahme der Ischaemie-Versuche keine ähnlich gravierende hämatologische Veränderung. So erhält man bei den roten Blutkörperchen eine Reduzierung von 45%, beim Hämatokrit von 37,3% und Hämoglobin von 31,6% und bei den Blutplättchen einen Verlust von sogar 61,7%.
Allerdings scheint erwähnenswert und auffallend zu sein, daß die Zahl der Erys und der Hb-Wert, untersucht man das Blut etwa 1 Stunde nach der Vergiftung, leicht um ungefähr 7% zugenommen hat. Die Thrombozyten dagegen nehmen fast kontinuierlich rasch und steil ab. Im Gerinnungssystem kam es offenbar zu einer starken Schädigung der Gerinnungsfaktoren: Prothrombin sank ab, PTZ nahm zu.
Nach einer bis zwei Stunden war Prothrombin und PTZ

nicht mehr zu bestimmen, da das Blut nicht mehr gerann.

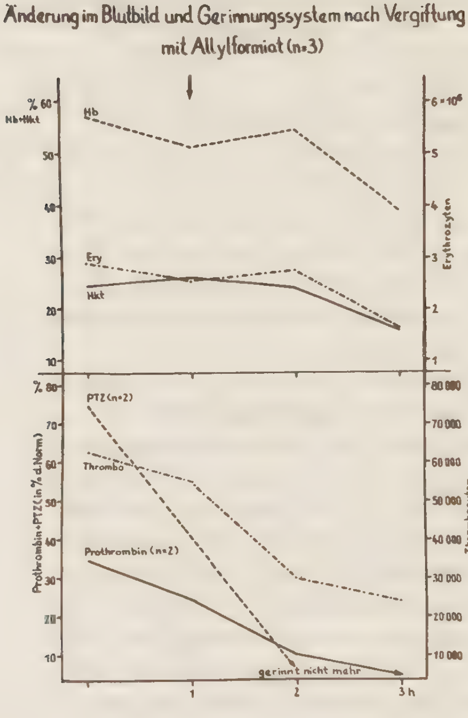


Abb. 9

VI. HETEROLOGE PERFUSIONEN MIT CCl_4-VERGIFTUNG

Für die fünf Versuche mit dem ebenfalls sehr lebertoxischen und leicht flüchtigen Tetrachlorkohlenstoff galt dieselbe Anordnung, wie vorher beim Allylformiat beschrieben (Tab. 6).

Tabelle 6. a) Veränderung im Blutbild und Gerinnungssystem während 3 Std. heterologer Perfusion mit CCl_4-Vergiftung (Mittelwerte)

	E.	n	Beginn	1.Std.	2.Std.	3.Std.
Erythrozyten	Mill./cmm	5	3,o5	3,1o	2,87	2,34
Hämoglobin	%	5	55	56,8	56,6	49,6
Hämatokrit	%	5	25,4	26	26	21
Thrombozyten	pro cmm	5	5o 4oo	5o 4oo	48 8oo	47 6oo
Prothrombin	%	3	47,3	44	39	37
part. Thrombinzeit	i.% d.Norm	3	67	46	48	48,3

b) Einzelwerte

	n	Beginn	1.Std.	2.Std.	3.Std.
4 Minuten:	1				
Erythrozyten		2,67	2,78	2,97	2,48
Hämoglobin		55	59	64	59
Hämatokrit		24	25	26	19
Thrombozyten		42 ooo	46 ooo	5o ooo	52 ooo
Rekalzifizierungszeit (sec)		21o	27o	24o	21o
5 Minuten:	1				
Erythrozyten		2,8o	2,85	2,82	2,63
Hämoglobin		52	54	53	54
Hämatokrit		24	25	25	24
Thrombozyten		64 ooo	5o ooo	74 ooo	76 ooo
Prothrombin		4o	33	42	42
part. Thrombinzeit		52	32	54	54
Rekalzifizierungszeit		36o	27o	24o	36o
1o Minuten:	1				
Erythrozyten		2,85	2,99	2,o3	1,39
Hämoglobin		52	58	57	32
Hämatokrit		24	26	26	15
Thrombozyten		66 ooo	68 ooo	46 ooo	56 ooo
Prothrombin		49	5o	53	48
part. Thrombinzeit		7o	76	63	65
Rekalzifizierungszeit		36o	36o	36o	36o
15 Minuten:	2				
Erythrozyten		3,46	3,44	3,26	2,65
Hämoglobin		58	56,5	54,5	51,5
Hämatokrit		27,5	27	26,5	23,5
Thrombozyten		4o ooo	44 ooo	37 ooo	27 ooo
Prothrombin		53	49	22	21
part. Thrombinzeit		6o	3o	27	26
Rekalzifizierungszeit		36o	36o	36o	36o

Im Gegensatz zur Allylformiat-Vergiftung findet man bei diesen Experimenten keine so starke Giftwirkung. Der Abfall von Ery, Hb und Hkt war geringer, prozentual um -23,3% und -1o% bzw. -17,3%. Die Thrombozytenzahl bleibt ziemlich konstant und fällt nur um 3,6 % ab. Die partielle Thromboplastinzeit wird sofort nach Gifteinwirkung stark verlängert. Danach erholt sie sich wieder etwas und bleibt dann ziemlich gleich. Prothrombin nimmt allmählich und kontinuierlich ab (Prothrombin um 21,3%, PTZ um 28%). (Abb. 1o)

Änderung im Blutbild u. Gerinnungssystem nach CCl_4-Vergiftung

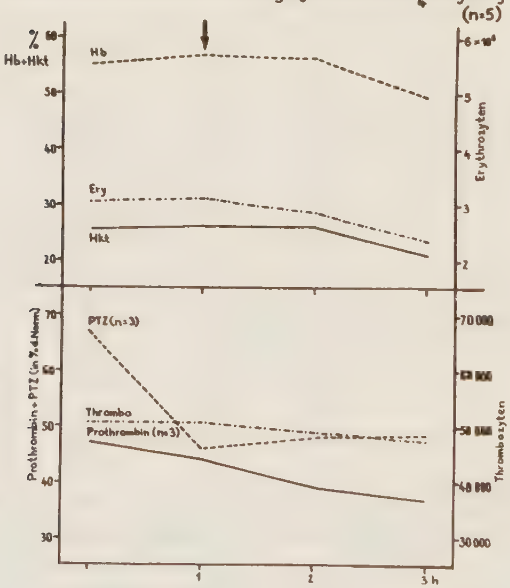


Abb. 1o

Betrachtet man die Versuche im einzelnen, so bekommt man eine genauere Übersicht über die Giftwirkung und über ihre Abhängigkeit von der Dauer des Vergiftungsvorganges (Abb. 1e a).

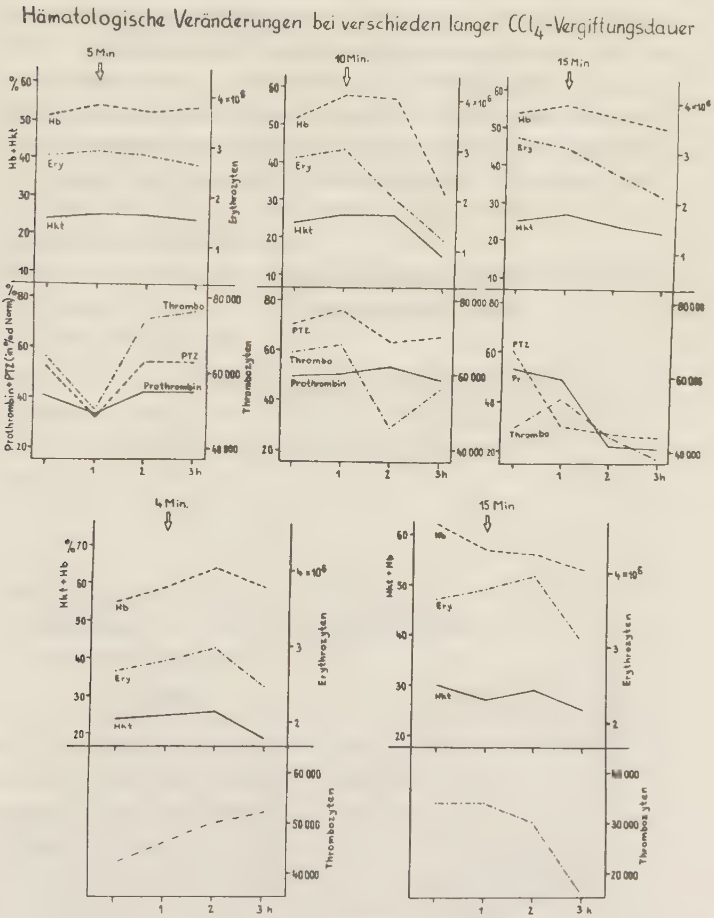


Abb. 1e a

Bei den Versuchen mit CCl_4 fiel eine deutliche Verringerung der zirkulierenden Blutmenge auf, wahrscheinlich

infolge eines zunehmenden Ödems der Leber. Der Versuch nach 4-stündiger Vergiftung mußte wegen des zu geringen Volumens vorzeitig abgebrochen werden. Die Erythrozyten und der Hämatokrit nehmen sowohl bei der 4- als auch 5-minütigen Vergiftung jeweils nur um 7% ab. Hämoglobin wird gering erhöht. Ebenso steigen die Thrombozyten, wenn sie auch vorübergehend kurz nach der Vergiftung steil abfallen, um 24% und 19%. Auch die partielle Thromboplastinzeit und das isolierte Prothrombin nehmen durch die CCl_4-Einwirkung sofort ab, um dann wieder unterschiedlich anzu-

Änderung im Blutbild und Gerinnungssystem nach 15-minütiger CCl_4-Vergiftung (n=2)

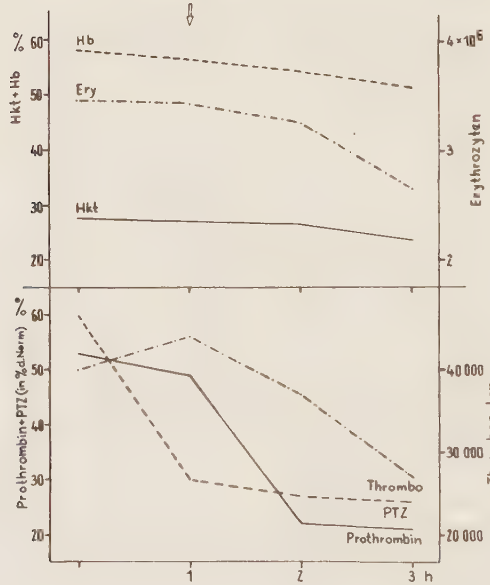


Abb. 1e b

steigen (um 4-5%).

Die Auswirkungen auf das Blut sind nach 1o und 15 Minuten CCl_4-Einwirkung ähnlich. Nur bemerkt man hierbei, besonders beim 1o-Minuten-Versuch, einen bedeutend steileren Abfall der roten Blutkörperchen (bis zu -51,2%), des Hämoglobins und teilweise des Hämatokrits (-38,5% bzw. -37,5%).
Zusammengefaßt (Abb. 1o b) sieht man bei der 15-Minuten-Vergiftung nur bei den Erythrozyten eine größere Veränderung.
Die partielle Thromboplastinzeit wird nach der Vergiftung mit Tetrachlorkohlenstoff deutlich verlängert (um 57%). Prothrombin sinkt um 6o% und die Thrombozyten sinken um 31,5%.
Bei der 1o-Minuten-Vergiftung ist die Änderung der Gerinnungsfaktoren wesentlich geringer, nämlich zwischen -2% und -15%.

Faßt man bei der statistischen Auswertung alle Vergiftungen zusammen, so sind nur die Hkt- und Ery-Änderungen nach drei Stunden signifikant (t-Test, $p = 0{,}05$).

VII. KLINISCHE ANWENDUNG:

Verwendung der isolierten Schweineleber als temperärer Organersatz

Die Schweineleberperfusion wurde in der Chir. Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg in vier Fällen von Leberinsuffizienz klinisch angewendet (Tab. 7).
Bei zwei Patienten wurden die hämatologischen Veränderungen verfolgt. Zur Durchströmung der Schweineleber wurde die A. radialis bzw. A. femoralis kanüliert und das Blut über eine V. brachialis zurückgeleitet. Die Perfusionsdauer betrug 3 Stunden.

Schweineleberperfusionen in der Chir. Klinik der Univ. Erlangen - Nbg.

Patienten	Diagnose	Koma	Zahl d. Perf.	Ergebnis
Kr., M. - 40 Jahre 94 484	biliäre Zirrhose	nein	2	keine entscheidende Änderung, lebt
St. E. - 57 Jahre 117 194	Alkohol-Zirrhose Ösoph.-Varizenblutung portokavale Anastomosen	ja	2	Patient erwachte aus dem Koma, lebt
Z., J. - 56 Jahre 118 084	posthepatitische Zirrhose Ösoph.-Varizenblutung portokavale Anastomose	ja	1	Patient wurde vorübergehend ansprechbar, verstarb 4 Tage nach Perfusion
P., A. - 29 Jahre 120 784	wahrscheinlich toxisches Leberversagen nach Mitral-Klappenersatz	ja	3	Patient erwachte aus dem Koma, verstarb 5 Tage nach 3. Perfusion (Urämie)

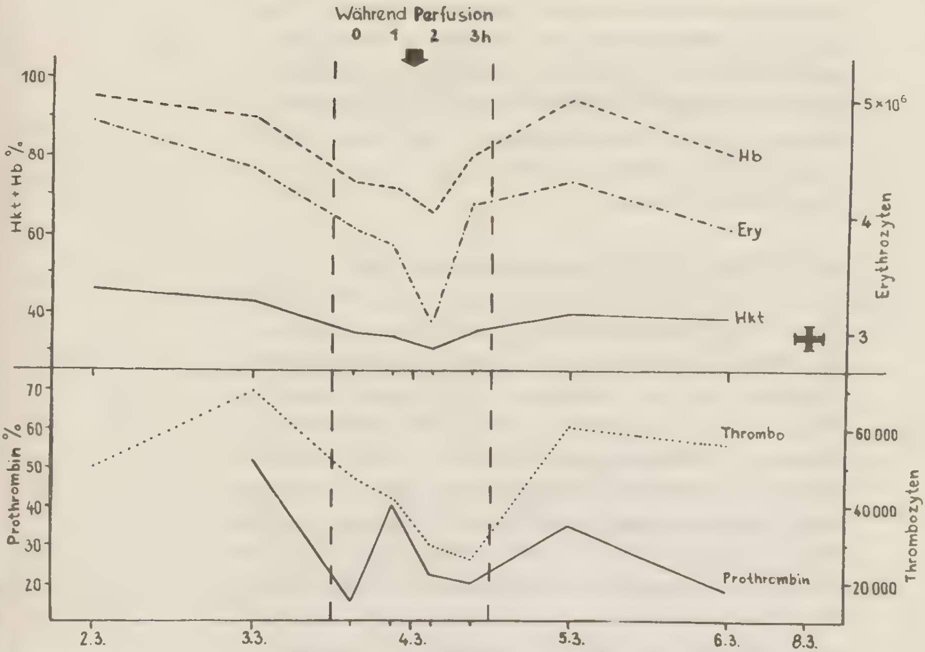
Tab. 7

<u>Fall 1:</u> **Frau Z., J. - 56-jährig**

Die Patientin kam in die Klinik mit Haematemesis bei Oesophagusvarizenblutung, Aszites und Gelbsucht infolge einer posthepatitischen Zirrhose. Ein notwendiger portokavaler Shunt wurde durchgeführt. Nach dem Eingriff wurde die Patientin tief komatös und zeigte eine Thrombozytopenie und verlängerte Prothrombinzeit. Am 2.März 197o fanden sich folgende hämatologische Werte: Hämatokrit 46%, Hämoglobin 95%, Erythrozyten 4,81 Mill., Thrombozyten 5o.ooo pro cmm. Am nächsten Tag waren diese Meßgrößen außer den Thrombozyten etwas gesunken. Prothrombin fiel vom vorher 52% auf 15% ab.

Am 4.3.7o wurde im Stadium III des Leberkomas eine extrakorporelle Leberperfusion durchgeführt, in deren Verlauf (Abb. 11) es zu einer erneuten intestinalen Blutung mit Bluterbrechen, wahrscheinlich infolge der Heparinisierung, kam. Gegen Ende der Perfusion trat bei der Patientin ein Schüttelfrost auf, der septischen Fieberschüben vorausging. Es kam zu einer gewissen klinischen

Besserung des Zustandsbildes nach der Perfusion. Prothrombin stieg insgesamt leicht an. Zudem war die Frau vorübergehend leicht ansprechbar. Vier Tage nach der Perfusion kam die Patientin jedoch ad exitum.



Pat. Z.J.

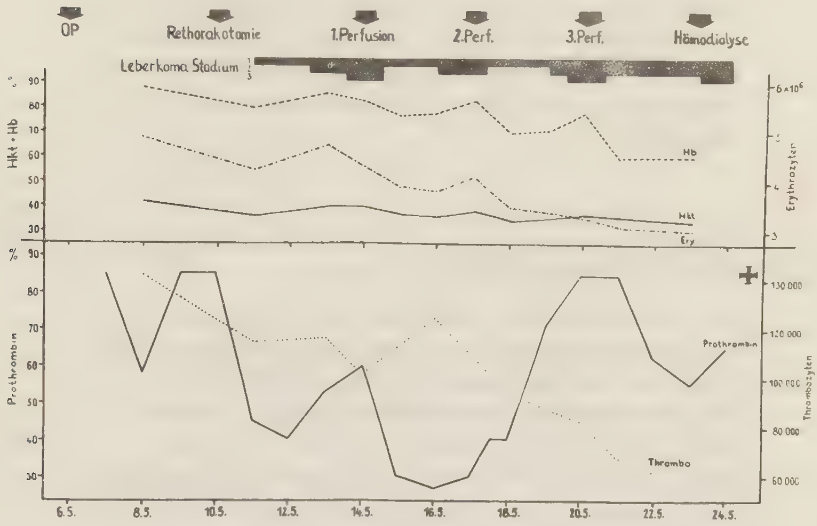
Abb. 11

Während der Perfusion kann man verschiedene Änderungen im Blutbild und Gerinnungssystem sehen: Die Thrombozytenzahl fiel fast kontinuierlich ab und hatte in der dritten Stunde das tiefste Niveau von 26.000 pro cmm zu verzeichnen, welches sich am nächsten Tag auf 60.000 pro cmm verbessert hatte. Prothrombin nahm in der ersten

Stunde um 166,6% zu, bei einem stark erniedrigten Ausgangswert von 15%. Die vorübergehende Besserung war aber nicht von Dauer. Es kam im Laufe der nächsten zwei Stunden abermals zu einer starken Abnahme der Prothrombinaktivität, nämlich auf 2o%. Dennoch hatte die Perfusion im Endeffekt zu einer Steigerung des Prothrombinwertes geführt (von 15% auf 35%). Hämatokrit, Hämoglobin und besonders die Erythrozyten fielen anfangs stark ab, was sich aber gegen Ende der Perfusion änderte. Dies ist auf eine relativ hohe mechanische Anfälligkeit der Erythrozyten zurückzuführen.

Fall 2: Herr P., A. - 29-jährig (Abb. 12)
Der Patient wurde im gutem AZ wegen eines Mitralfehlers zwecks Klappenersatzes in die Klinik eingewiesen. Nach der Operation am 6. Mai 197o sank das Prothrombin rasch ab, normalisierte sich aber ebenso schnell wieder, um abermals nach einem nochmaligen Eingriff (Rethorakotomie) am 1o.5.7o von 85% auf 45% am 11.5.7o abzufallen. Außerdem fand sich eine zunehmende Thrombozytopenie. Der Zustand des Patienten hatte sich zuvor schon zunehmend verschlechtert: Es trat nämlich infolge eines wahrscheinlich toxischen Leberversagens nach dem Mitralklappenersatz ein Ikterus auf, der immer tiefer wurde. Der Patient wurde am 11.5.197o komatös (Stadium I) und es traten Konvulsionen auf. Am 12. und 13.5.7o akute Verschlechterung, begleitet von starkem Tremor, Muskelschmerzen, Aszites und grober Bewußtseinsstörung; Prothrombin 4o%. Am 14.5.7o wurde bei tief komatösen Zustand eine Perfusion durchgeführt, die aber wegen Koagulabildung im System nach einer Stunde abgebrochen werden mußte. Trotzdem kam es zu einer gewissen klinischen Besserung des Zustandsbildes. Prothrombin stieg nach der ersten Perfusion an, fiel dann aber auf 25% ab. Am 17.5.7o

mußte eine erneute Perfusion vorgenommen werden. In deren Verlauf stieg Prothrombin um ein Drittel (von 3o% auf 4o%). Bis zum 2o.5. stieg es sogar auf 85% an, während die Thrombozytopenie immer mehr voranschritt. Man konnte aber eine Wendung zum Besseren



Pat. P.A.

Abb. 12

erwarten, zumal der Patient wieder vorübergehend aus dem Koma erwachte. Dennoch mußte P. A. am 2o.5. zum dritten Mal wegen erneuter schwerer Verschlechterung im tiefen Koma (Stadium III) perfundiert werden. Der Prothrombinwert konnte auf demselben Niveau von 85% gehalten werden, sank aber bis zum 23.5. auf 55% ab. Während dieser Zeit lag der Patient immer im Stadium II des Leberkomas. Die Blutplättchenzahl war auf 6o.ooo pro cmm gesunken. Wegen einer zunehmenden Nie-

reninsuffizienz mit Anurie unternahm man am 23.5. eine Hämodialyse. Trotzdem erlag der Patient fünf Tage nach der dritten Perfusion in tiefem Koma einer Urämie.
Zusammenfassend kann gesagt werden, daß durch die einzelnen Perfusionen eine klinische Besserung im Zustandsbild erreicht wurde: Neben der Besserung des Sensoriums war insgesamt ein Anstieg des Prothrombins festzustellen; währenddessen nahmen die Thrombozyten, Erys, Hb und Hkt durch die Perfusionen ab.

VIII. HÄMATOLOGIE DES SCHWEINEBLUTES

In dieser Studie soll am Schluß noch kurz ein Beitrag über die Beschaffenheit des Blutes der Schweine stehen. Bestimmt wurden mit den üblichen Methoden die Erythrozyten- und Thrombozytenzahl, der Hämatokrit, das Hämoglobin und, um näheres über das Gerinnungssystem beim Schwein zu erfahren, die Rekalzifizierungszeit, die Gerinnungszeit, das Prothrombin und die partielle Thromboplastinzeit. Die Ergebnisse können in der Tab. 8 abgelesen werden. Es wurde das Blut von 13 Hausschweinen untersucht; darunter waren 3 weibliche und 1o männliche Tiere. Sämtliche männlichen Schweine waren kastriert. Das Gewicht aller Tiere betrug zwischen 15 und 32 kg, das Alter war ungefähr 2 bis 3 Monate. Über Unterschiede im Blutbild und Gerinnungssystem zwischen den männlichen und weiblichen Schweinen kann nichts Verbindliches ausgesagt werden, da die Auswertung von nur 3 Fällen gegenüber 1o zu falschen Schlüssen führen könnte.
Was zunächst die Erythrozytenzahl betrifft, so fand

Tabelle 8. Hämatologische Werte bei 13 Untersuchungen des Schweineblutes

laufende Nr.	Geschlecht	Rasse	Gewicht in kg	Erythrozyten pro cmm in Mill.	Hämoglobin in 1oo ccm Blut in g	Hämoglobin in %	Hämatokrit in %	Thrombozyten pro cmm	Prothrombin in %	PTZ i.% d.Norm	Rekalzifizierungszeit	Gerinnungszeit
1	weiblich ♀	Hausschwein	15	6,43	11,6o	8o	4o	264 ooo	94	--	15"	4'
2	♂ kastriert	Hausschwein	2o	5,56	1o,o8	63	32	376 ooo	92	--	1'3o"	3'o6"
3	weiblich ♀	Hausschwein	22	6,75	1o,3o	71	34	374 ooo	9o	1oo	2'	4'3o"
4	♂ kastriert	Hausschwein	21	5,36	9,12	57	3o	176 ooo	9o	1oo	1'45"	3'3o"
5	weiblich ♀	Hausschwein	32	7,o6	1o,73	74	32	4o6 ooo	1oo	--	1'	3'
6	♂ kastriert	Hausschwein	18	6,57	12,64	79	42	416 ooo	93	1oo	45"	3'
7	♂ kastriert	Hausschwein	25	5,92	1o,88	68	35	356 ooo	1oo	1oo	1'	3'45"
8	♂ kastriert	Hausschwein	27	6,41	12,64	79	39	336 ooo	1oo	1oo	45"	3'15"
9	♂ kastriert	Hausschwein	28	6,45	12,oo	75	38	316 ooo	95	1oo	1'	2'45"
1o	♂ kastriert	Hausschwein	28	6,o8	1o,72	67	34	37o ooo	98	1oo	1'1o"	2'45"
11	♂ kastriert	Hausschwein	3o	6,61	12,16	76	38	35o ooo	1oo	1oo	1'	2'45"
12	♂ kastriert	Hausschwein	19	5,99	12,32	77	38	324 ooo	1oo	1oo	1'3o"	2'3o"
13	♂ kastriert	Hausschwein	1[illegible]	5,7o	1o,4o	65	34	44o ooo	96	1oo	1'1o"	4'3o"

ich mit der Neubauer'schen-Methode unter Verwendung von HAYEM'scher Lösung als Verdünnungsflüssigkeit zwischen 5,56 und 7,o8 Mill., i.M. also 6,24 Mill. PALMER (27) zählte bei Schweinen im Alter von 2 bis 42 Tagen zwischen 3,855 und 6,215 Mill. Bei SCHWALM (36) waren es allerdings bei ausgewachsenen und halberwachsenen Tieren im Durchschnitt 6,5 Mill. (5-8 Mill.). WELSCH (45) fand bei veredelten Landschweinen in einem Alter zwischen 8 und 14 Monaten und einem Gewicht zwischen 7o und 145 kg im Durchschnitt 7,44 Mill. Auch konnte er keine wesentlichen Geschlechtsunterschiede feststellen.
Dagegen zählte LÜTJE (45) bei 4 Ferkeln i.M. 8,25, bei 5 ausgewachsenen Schweinen 8,59 Mill., STORCH (45) fand ebenfalls 8,43 Mill., und zwar bei 5 männlichen neun Monate alten Kastraten.
Meine Messungen des Hb-Gehaltes im Schweineblut ergaben zwischen 9,12 und 11,6 g%, im Durchschnitt 11,2 g%; in Prozenten ausgedrückt sind es zwischen 57% und 8o%, i.M. 72%. PALMER (27) fand bei seinen Untersuchungen zwischen 56,8% und 79,4%. MÜLLER (45), der sich mit demselben Thema befaßte, kam bei dreijährigen männlichen Schweinen auf 13,71 g%, bei vier Jahre alten weiblichen auf 13,52 g% und bei 3 einjährigen männlichen und weiblichen Kastraten i.M. auf 13,26 g%. SCHWALM (36) fand zwischen 1o und 16 g%, i.M. 13 g%. Allerdings waren diese Schweine schwerer und älter.
Der Hämatokrit ist natürlich wie das Hb abhängig von den Schwankungen der Erythrozytenzahlen. Ich fand im Durchschnitt einen Wert von 36,o%, im einzelnen ergaben sich Messungen zwischen 3o und 42%. SCHWALM maß Werte von 32 bis 5o%, was ein Mittel von 42% bedeutet.

Die Thrombozytenzahl wird von demselben Verfasser mit 52o.ooo ± 195.ooo angegeben bei 1o normalen Schweinen. Bei den 13 jungen Hausschweinen, deren

Blut hier untersucht wird, ergab sich eine Zahl von 176.000 bis 140.000. Die Blutplättchen sind also starken Schwankungen unterworfen.
Als Gerinnungszeit werden von PALMER Werte zwischen 64 und 37,6 sec. und von AMENDT (1) bei einer Temperatur von 25°C im Gegensatz zu den fünf Minuten beim Menschen im Durchschnitt mit 3 1/2 Minuten angegeben. Meine Messungen schwanken bei der gleichen Temperatur von 2 Min. 30 sec. bis 4 Min. 30 sec., i.M. ergab die GRZ 3 1/2 Min.
Die kommenden Untersuchungen wurden von keinem der hier aufgeführten Autoren durchgeführt und sollten deshalb sehr von Interesse sein, da sie ebenfalls einen Einblick in das Gerinnungssystem beim Schwein geben. So fand ich eine Prothrombinaktivität von 93 bis 100%, i.M. 96%. Denselben Normalwert findet man beim Menschen. Ebenso verhält es sich mit der partiellen Thromboplastinzeit, ausgedrückt in % der Norm: Es wurde immer ein Wert von 100% bestimmt.
Die Rekalzifizierungszeit schwankte bei den einzelnen Messungen zwischen 15 sec. und 2 Min., i.M. 1 Min. 8 sec.
Sie ist also wesentlich verkürzt gegenüber den Normalwerten bei den Menschen, die zwischen 90 und 120 sec. betragen.

D. DISKUSSION

Die Sterblichkeit an Leberzirrhose hat auf der ganzen Welt zugenommen. Aufgrund dieser Erkenntnis stellt sie ein ernstes therapeutisches Problem dar. Denn das Leberkoma gehört auch heute zu den hoffnungslosen Situationen, in denen eine noch so konsequente konservative Behandlung wenig ausrichten kann.

Der Leberersatz gilt daher als eine noch ungelöste ärztliche Aufgabe. In den letzten Jahren erhebt sich mit zunehmender Erfahrung auf dem Gebiet der Organtransplantation die Frage, ob nicht auch ein Leberersatz durch Implantation einer Hilfsleber oder durch Verpflanzung möglich sei, besonders nach den Versuchen von STARZL, zumindest im experimentellen Bereich. Doch ist ihre Dauerhaftigkeit noch zweifelhaft und für den klinischen Gebrauch mit großem Aufwand und zahlreichen Komplikationen verbunden (6, 28, 38, 39).

Eine andere Möglichkeit des Leberersatzes scheint die Anwendung des gekreuzten Kreislaufs zwischen gesunden und kranken Spezies als wirkungsvolle Maßnahme zur Behandlung eines Coma hepaticum zu sein. In experimentellen Untersuchungen zwischen hepatektomierten und gesunden Tieren wurde dies deutlich unter Beweis gestellt. Aber auch in der Klinik scheint dies einen erfolgversprechenden Weg zu weisen. Denn es gelang der Austausch von Affen- gegen Menschenblut ohne Tod des Versuchstieres und dessen erfolgreicher Einsatz im gekreuzten Kreislauf mit einem Leberkomapatienten (28).

Darüber hinaus wurde auch versucht, durch Austauschtransfusionen mit Frischblut den Verlauf eines Leberkomas zu beeinflussen. Es werden aber über unterschiedliche Ergebnisse berichtet, die teilweise durchaus für diese Methode sprechen (16, 22, 33).

Als weitere Möglichkeit des zumindest temporären Leberersatzes (Tab. 9) ergab sich die homologe und heterologe Le-

berperfusion. Diese heterologe Perfusion beruht auf dem Prinzip, daß das perfundierte Organ die Leberfunktion vorübergehend übernimmt und somit dem kranken Organismus Zeit zur Regeneration gibt. Voraussetzung dafür ist wie

Temporärer Leberersatz

Hämodialyse (wenig effektiv)
Austauschtransfusion
gekreuzter Kreislauf Mensch - Mensch
Mensch - Tier (Menschenaffe)
homologe Leberperfusion mit Kadaverlebern
heterologe Leberperfusion mit Tierlebern (Schwein)
Implantation einer Hilfsleber

Definitiver Leberersatz

Transplantation

Tab. 9

bei der Transplantation - neben der Beherrschung immunologischer Probleme - die Erhaltung der Vitalität des Spenderorgans. Dieses Prinzip wird seit einigen Jahren von mehreren experimentellen Arbeitsgruppen nach verschiedensten Gesichtspunkten untersucht (8-1o, 28, 32, 41).
BOECKL und Mitarbeiter haben über autologe, homologe und heterologe Leberperfusionen mit Konservenblut berichtet. Hämatologische Veränderungen im Perfusionsblut wurden dabei nur am Rande untersucht. Diese Arbeit ist demnach ein erster genauer und zusammenfassender Bericht über die Änderungen im Blutbild während der Perfusionen. Als Leberfunktionsprobe für Schädigungen wurden Testverfahren im Gerinnungssystem verwendet, die weitestgehend "leberspezifisch" sind. Denn die wirksamen Substanzen werden fast ausschließlich in der Leber gebildet bzw. reguliert und auf sie wirken möglichst

wenig Einflüsse von außerhalb des Leberbereiches ein. Da sie außerdem auch noch zu den Eiweißkörpern gehören, sind sie in ihren Veränderungen noch die zuverlässigsten Indikatoren für eine Schädigung bzw. gestörte Funktion der Leber (24).
Als Testverfahren zur Beurteilung des Gerinnungssystems wurden Prothrombin, PTZ, Rkz und die Thrombozytenzahl bestimmt. Prothrombin, ein Glykoprotein, wird hauptsächlich

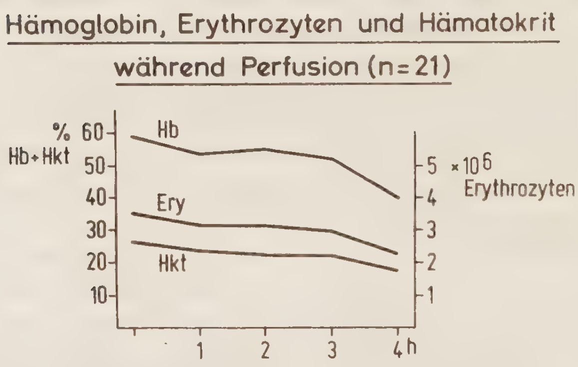


Abb. 13

im der Leber angeblich durch das RES, den Kupfferschen Sternzellen gebildet (2e, 24, 29). Deshalb ist die "Prothrombinbestimmung" nach SHAPIRO, WITTE, ROHKRÄMER und SCHEIDHAUER ein sehr zuverlässiges Verfahren zur Diagnose von Leberschäden und vielen anderen Testen überlegen (24). Die partielle Thromboplastinzeit (PTZ) stellt fernerhin einen hochempfindlichen Such-Test für die Funktion des endogenen Gerinnungssystems und seiner Inhibitoren dar. Sie erfaßt als Globaltest die Aktivitäten der Gerinnungsfaktoren XII, XI, IX, VIII, X, II, V und I pauschal. Außerdem erfaßt sie nicht nur einen Mangel an Gerinnungsfaktoren, sondern auch einen Überschuß an Inhibi-

toren: Antithrombin III, Heparin, Antithrombin VI (Laboratoriumsblätter für med. Diagnostik, 4. Oktober 1969, Behring-Werke AG). Im Gegensatz dazu ist die Rekalzifizierungszeit ein Test, der nur mit mäßiger Empfindlichkeit Störungen der Thrombozytenfunktion sowie des endogenen Gerinnungssystems anzeigt.

In den Laboratoriumsbefunden ist interessant, daß es während aller Perfusionen, sowohl der homologen als auch der autologen und heterologen zur Verminderung der Erythrozyten, des Hämoglobins und des Hämatokrits kam (Abb. 13). Vergleicht man die Werte untereinander, so findet man bei der homologen Perfusion die größte Änderung, während sie bei der autologen am geringsten ist. Sicherlich ist es darauf zurückzuführen, daß bei der heterologen und homologen Versuchsanordnung jeweils Konservenblut verwendet wurde. Fernerhin muß darauf hingewiesen werden, daß nur auf überalterte Konserven mit Menschenblut zurückgegriffen werden konnte. Auch die Thrombozyten nahmen ab, und

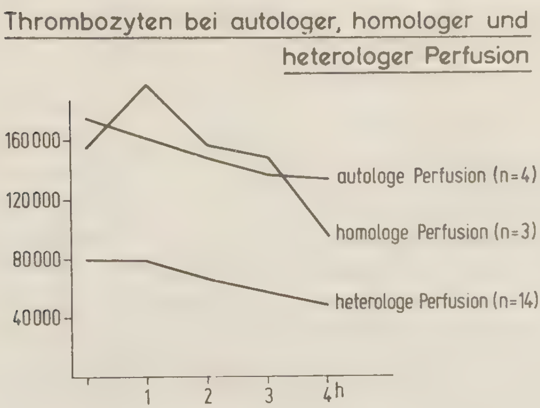


Abb. 14

wiederum besonders bei der homologen und auch bei der he-

terologen Durchströmung (Abb. 14).
Diese Beobachtungen lassen darauf schließen, daß die Perfusion isolierter Organe eine Schädigung des Perfusionsblutes verursacht. Die Hauptursache liegt darin, daß Pumpen und Oxygenatoren korpuskuläre Elemente wie Erythrozyten, Blutplättchen, aber auch Proteine mechanisch schädigen. Diese Ergebnisse werden von HELL und Mitarbeiter bestätigt, und von GIBITZ noch weiter ausgeführt (7). Die Hämolyse kann im künstlichen Kreislauf durch Verwendung von Silikonschläuchen und starren Verbindungen zwar niedrig gehalten, aber nicht vermieden werden. Denn Anstiege von Hb, LDH, Kalium und Eisen im Plasma sind Ausdruck der

Hämatologische Veränderungen beim Leerversuch ohne Schweineleber

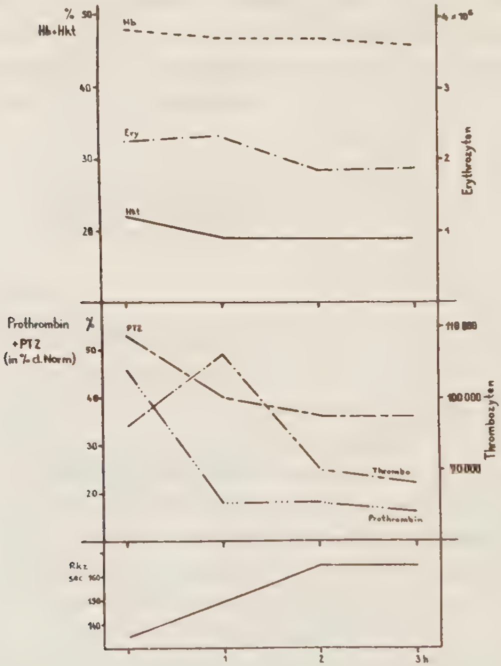


Abb. 15

mechanischen Schädigung der Erythrozyten (7). Fernerhin konnte Fleischmann an unserem Versuchsmaterial die mechanische Irritation der Erythrozyten und die Hämolyse durch Zerstörung der Zellmembran durch Ansteigen der Konzentrationen des nur in den Erythrozyten vorkommenden LDH-1-Isoenzyms α-Hydroxybutyrat-Dehydrogenase (HBDH) und der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G-6-PDH), ein Ferment, welches in besonders hoher Konzentration in den Erythrozyten vorkommt, beweisen. Die Annahme mechanischer Schädigung der korpuskulären Elemente im künstlichen Kreislauf wird besonders auch im Leerversuch (Abb. 15) bekräftigt, denn auch hier kann eine Verminderung von Erythrozyten, Hb, Hkt und Thrombozyten und eine Hämolyse beobachtet werden. Die Hämolyse soll nach ZIMMERMANN und BOECKL (7) bei autologen und homologen Versuchen zwar niedriger als bei heterologen Versuchen sein. Wir selbst aber konnten keinen Unterschied finden. Diese unterschiedlichen Befunde sind sicherlich auf die Verwendung einerseits von Frischblut und andererseits von Konservenblut zurückzuführen. Zudem sind die Erythrozyten des Schweineblutes für die Hämolyse hoch empfindlich, besonders die der jungen Tiere (36).

Die Abnahme der Erythrozyten und der Thrombozyten kann auch damit erklärt werden, daß es während der artifiziellen Perfusion isolierter Organe zu einer Schädigung von Gewebe kommt. Denn das geschädigte Gewebe zeigt Zeichen von Ödem und Gefäßverschlüssen, deren Hauptursache natürlich in der Schädigung der korpuskulären Elemente liegt, wodurch es zur Formation von Zellaggregaten und dadurch zu Mikroembolien kommt. Diese Behauptung konnte von STOCKINGER durch histologische Präparate bewiesen werden (7). Besonders bei heterologen Perfusionen fand auch Spreyer in seiner Parallelarbeit Flächen von roten Blutzellen in den extravaskulären Räumen. Ebenso deutet der Abfall der Thrombozyten und wahrscheinlich auch des Fibrinogens, wodurch diese Blutungen ins Gewebe erklärt

werden könnten, darauf hin, daß eine intravaskuläre Gerinnung mit Verbrauch von Gerinnungsfaktoren stattfindet.

Die Änderungen des Blutbildes sind nach Vergiftungen und O_2-Mangel besonders ausgeprägt. Vorallem kann man dies an der Änderung der Erythrozytenzahl bestätigt finden (Abb. 16).

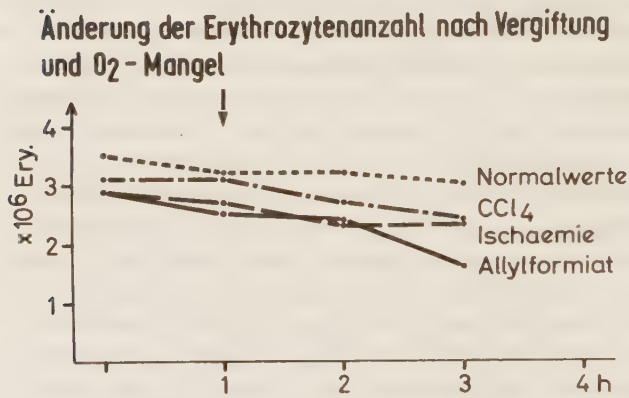


Abb. 16

Es kommt jeweils zu einer größeren Dezimierung der roten Blutkörperchen, die nicht allein auf eine Schädigung der korpuskulären Teilchen während des künstlichen Kreislaufs und auf die anderen schon genannten Gründe zurückzuführen ist. Außerdem beobachtet man einen simultanen Abfall an Hämoglobin und Hämatokrit. Besonders drastisch ist die ebenfalls auftretende Thrombopenie, mit Ausnahme bei der CCl_4-Vergiftung (Abb. 17). Auffallend hoch ist die Verminderung sowohl der Erythrozyten als auch der Thrombozyten bei der Allylformiat-Vergiftung. Doch auch während der Ischaemie, besonders beim 30 Minuten andauernden O_2-Mangel, sieht man abfallende Blutplättchenwerte. Ebenso

kann man feststellen, daß, je länger die Gifteinwirkung von Allylformiat und CCl_4 anhält, es umso mehr zu einer wirkungsvollen und sichtbaren Schädigung bzw. Verminderung der Blutwerte kommt. Daraus kann man nun wiederum schließen, daß die Gifte und auch der O_2-Mangel unmittelbar auf die Blutzellen einwirken und Veränderungen in ihnen hervorrufen, die schließlich zu ihrer Zerstörung führen. Denn, wie Fleischmann feststellte, kam es bei diesen Versuchen zu einer besonders starken Schädigung

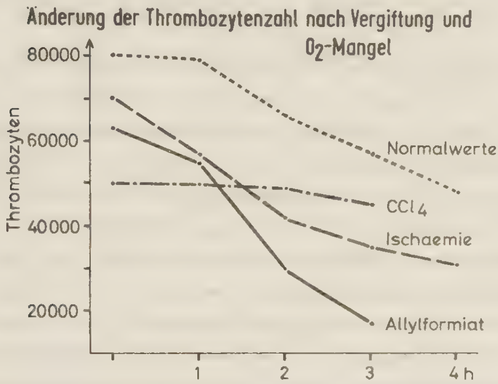


Abb. 17

und Irritation der Erythrozyten und zu einer daraus folgenden enormen Hämolyse. Die Schädigung der Blutzellen ist nach Allylformiat-Vergiftung offenbar ganz besonders ausgeprägt. Denn das Allylformiat führt wahrscheinlich zu einer Störung elementarer Prozesse des Energiestoffwechsels der Zelle. Diese destruktive Einwirkung kann Membrandefekte hervorrufen und somit zu einer sog. Stoffwechselhämolyse führen. Der starke Abfall der Erythrozyten kann außerdem auch mit den Blutaustritten in das Lebergewebe erklärt werden. Denn nach der Perfusion sieht man eine stark ödematöse

und blutgefüllte Leber. Diese Beobachtungen wurden auch von BENDA und Mitarbeiter gemacht (3).
Dieselben Ursachen führen bei den Thrombozyten neben der mechanischen Schädigung zu einer Verminderung. (Störung des Zellstoffwechsels). Vielleicht wird der Defekt zusätzlich dadurch hervorgerufen, daß durch die starke Lipoidaffinität des Allylformiats (FLECKENSTEIN) das Lipoprotein der Blutplättchen, welches für die Bildung von Blutthrombokinase erforderlich ist, zerstört wird (19).
Die Verminderung der Thrombozyten kann außerdem auf eine Thrombenbildung im Gefäß und Lebergebilde zurückzuführen sein.
Bei der CCl_4-Vergiftung findet man mit Ausnahme der Thrombozyten ebenso einen Abfall und eine Zerstörung der Erythrozyten (Abb. 16 und 17). Die Größe des Abfalls dieser beiden Blutwerte hängt aber von der Dauer der Gifteinwirkung ab (Abb. 1o a). Auch beobachtet man eine starke Hämolyse. Diese Hämolyse ist eine sog. Membranhämolyse, die durch unmittelbare Schädigung der Zellmembran ausgelöst wird, wobei CCl_4 wahrscheinlich das Eiweiß, die Enzyme und die Mucopolysaccharide direkt angreift. In dieser Weise wirken Fettlösungsmittel, zu denen CCl_4 gehört. Die Reduzierung der Membranen äußert sich in einem Anstieg der Glucose-6-phosphatase im Blut (Fleischmann). Da auch CCl_4 eine ausgesprochene Lipoid-Löslichkeit zeigt, werden die Thrombozyten ebenso indirekt geschädigt, wie durch das Allylformiat. Außerdem führt dieses Gift nach BRAUER (11) auch zu vaskulären Veränderungen. Denn in zahlreichen Regionen des Läppchens ist die Gefäßwand verschwunden, und Erythrozyten sind zwischen den Leberzellbalken. So sind überall im zentralen Lebergewebe hämorrhagische Zonen und Nekrosen zu erkennen. ROUILLER (31) bestätigt diese Beobachtungen, der Versuche mit CCl_4-Vergiftung bei Haustieren durchgeführt hat. Ebenso haben WAKIM und MANN (43) Gefäßläsionen und Blutungen ins Gewebe beobachtet. Eine direkte Verletzung der Blutgefäßwände durch eine Ruptur erzeugen

nämlich zahlreiche kleine Blutungen in der Lebersubstanz.

Bei O_2-Mangel scheinen die Veränderungen abhängig von der Ischaemie-Dauer zu sein. Der besonders starke Abfall der Erythrozyten und Thrombozyten beim 3o Minuten-Versuch (Abb. 8 b) ist daher nicht allein durch Hämolyse und mechanische Schädigung zu erklären. Es kommt wahrscheinlich infolge hypoxischer Leberschädigung zu Blutaustritten und damit zu einer Verminderung auch der zellulären Elemente (12, 42). Der starke Abfall der Thrombozyten ist möglicherweise auf mehrere intravaskuläre Gerinnungen zurückzuführen.

Eine dominierende Rolle spielt die Leber bei der Bildung gerinnungsaktiver Substanzen. Tierexperimentelle Untersu-

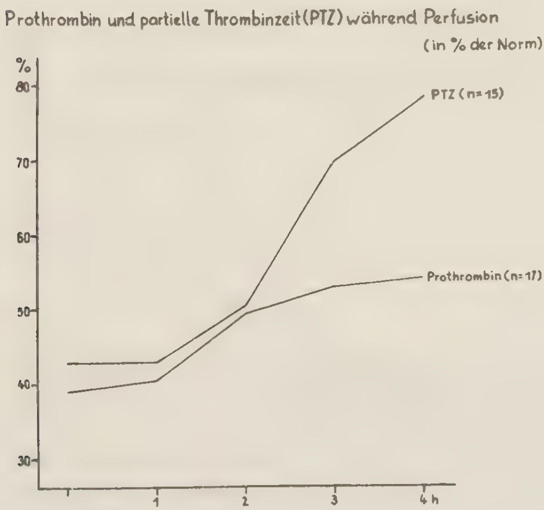


Abb. 18

chungen bestätigen die Leberzelle als Bildungsstätte von Prothrombin, dieses im Mechanismus der Blutgerinnung zentralen Plasmaproteins (46). Fernerhin gehören die anderen

bei der Gerinnungszeitbestimmung erfaßten wirksamen Substanzen, die ebenfalls ausschließlich in der Leber gebildet werden, zu den Eiweißkörpern. Daher kann man aus der Verminderung oder dem Fehlen einzelner oder mehrerer Faktoren Rückschlüsse auf den Zustand und das Bildungsvermögen dieser Faktoren durch die Leber ziehen. Außerdem nehmen die Thrombozyten eine eindeutige Schlüsselstellung im Blutgerinnungsmechanismus ein, da sie in die Thromboplastin-, die Prothrombinbildung und in die Thrombinwirkung regulierend eingreifen.

Allgemein kann während der Perfusionen ein Ansteigen von PTZ und Prothrombin verzeichnet werden (Abb. 18). Dies läßt auf eine gute Funktion und Durchströmung der Leber schließen.

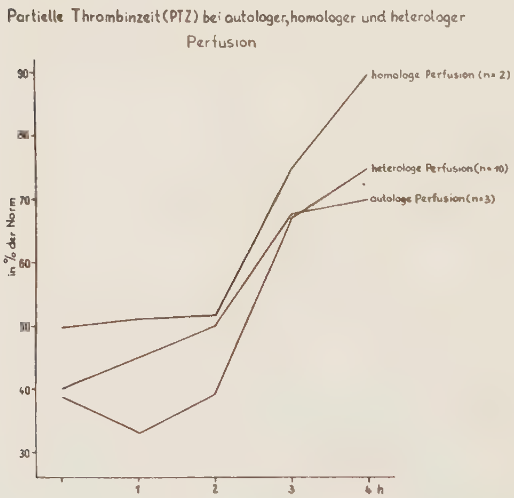


Abb. 19

Die partielle Thromboplastinzeit erreicht bei der homologen Perfusion fast den Normalwert (Abb. 19). Obwohl sie

sich auch bei der autologen und heterologen Perfusion verkürzt, bleibt sie unter der Norm. Ebenso verhält es sich mit Prothrombin. Hier zeigt sich nur während der autologen Perfusion ein besonderer Anstieg, der aber ebenfalls unter dem Normalbefund zurückbleibt (Abb. 2e).

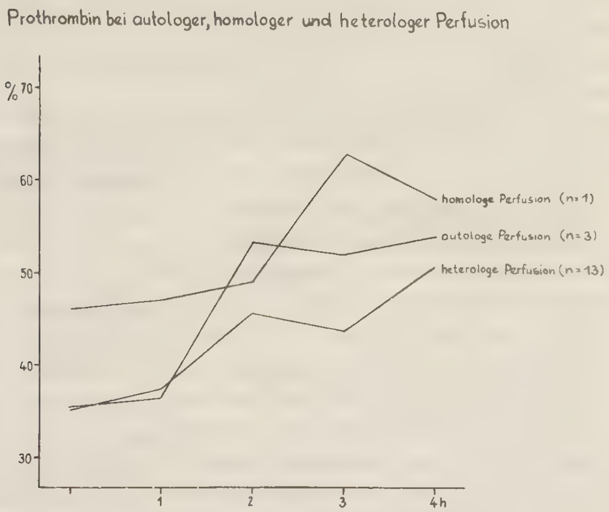


Abb. 2e

Dennoch beweist der Anstieg des Prothrombins - wenn auch gering - und der PTZ (in % der Norm) eine Neusynthese von Gerinnungsfaktoren und damit eine weitgehend intakte Leberfunktion. Der Grund, warum es zu keiner vollständigen Normalisierung des Gerinnungsfaktorenspiegels kommt, dürfte einmal darin liegen, weil infolge von Leberzellschaden eine Bildungsstörung hervorgerufen wurde; andererseits ist es sicherlich darauf zurückzuführen, daß bei der heterologen Perfusion überaltertes Konservenblut und bei der autologen Perfusion heparinisiertes Schweineblut verwendet wurde. Daß aber besonders Prothrombin weit unter der Norm bleibt, läßt sich allein aus den niedrigen Ausgangswerten erklären (Abb.2e).

Denn auch eine Leber in situ dürfte nicht in der Lage sein, innerhalb von drei bis vier Stunden so niedrige Ausgangswerte voll zu kompensieren. Bei der homologen und autologen Perfusion finden sich bessere Resultate. Stellt man in Rechnung, daß bei der heterologen Perfusion speziesfremdes Blut verwendet wurde, so bekommen diese Werte eine positivere Bedeutung. Dennoch kann man bei diesen Ergebnissen feststellen, daß während der extrakorporalen Schweineleberperfusion für einen begrenzten Zeitablauf eine relativ gute Funktion zu erwarten ist.

Nach den Vergiftungen (Abb. 21) dagegen gibt es eine totale Gerinnungsstörung, besonders nach einer Allylformiat-Vergiftung. Die geringsten zeitlichen (5 Min.) Einwirkungen dieses Giftes führen schon nach kurzer Zeit zu irreversiblen Schäden (Abb. 9 a). Prothrombin und PTZ werden in kurzer Zeit so stark geschädigt, daß es zu einer totalen Gerinnungsstörung kommt (Abb. 21). Dagegen beobachtet man bei der CCl_4-Vergiftung in keinem Fall eine solch totale und generalisierte, sofort wirksame Störung oder Schädigung im gesamten Gerinnungssystem. Natür-

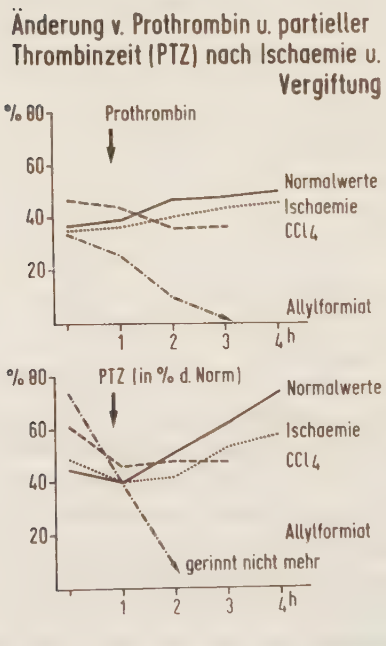


Abb. 21

lich bewirkt dieses Gift gleichfalls Schäden im Gerinnungssystem, die aber von der Dauer der CCl_4-Einwirkung abhängen (Abb. 1e a).
Da besonders enge Beziehungen zwischen Leber und Plasmaeiweiße bestehen, weil diese hauptsächlich in der Leber gebildet werden und am Ablauf der Blutgerinnung maßgebend beteiligt sind, kann sowohl auf einen direkten Angriff gegen die Gerinnungsfaktoren oder auf eine Schädigung der Leber selbst geschlossen werden. Jedoch die steile Aktivitätsverminderung der in PTZ wirkenden Gerinnungsfaktoren und der erst verzögerte, aber später deutliche Prothrombinabfall weisen bei der Allylformiat-Vergiftung auf eine direkte Zerstörung der Plasmafaktoren selbst hin. Das Allylformiat selbst ist aber nicht das toxische Agens, sondern seine beiden Bestandteile (19, 30). Die bei der Verseifung entstehende Ameisensäure, besonders aggressiv im statu nascendi, und der Allylalkohol wirken schädigend auf die Plasmaproteine ein. Dies ist bedingt durch die ungünstige Wirkung des ungesättigten Alkohols, der zur Denaturierung der Proteine führt, und durch die Ameisensäure, die Polypeptide durch irreversible Verbindung von Amino-Gruppen inaktiviert. Die rasche totale Ungerinnbarkeit des Blutes weist wahrscheinlich auf einen besonders schweren und ausgeprägten Fibrinogenmangel hin. Damit könnte auch die enorme Verlängerung der PTZ erklärt werden. Doch möglicherweise wurden auch die anderen Gerinnungsfaktoren in ihrer Aktivität direkt durch das Gift deutlich vermindert. Die Ursache für die sofortige und bedeutende Störung von PTZ liegt wahrscheinlich darin, weil das Fibrin im Blute in relativ hoher Konzentration (2oo bis 6oo mg%) vorhanden ist, wie kein anderer Blutgerinnungsfaktor (23). Auch führen nach ALBRICH schon kleinste Allylformiat-Mengen schwerste Eiweißaustritte aus der Blutbahn durch Schädigung der Kapillarwand herbei (19). Die Ansammlung in den sonst praktisch eiweiß-

freien Gewebsspalten wird von EPPINGER als "Albuminurie in Gewebe" bezeichnet (17).
Der Tetrachlorkohlenstoff zeigt eine geringere und von der Vergiftungsdauer abhängige (Abb. 1o a) Wirkung auf das Gerinnungssystem (Abb. 21). Auf längere Zeit gesehen, wirkt CCl_4 ebenfalls denaturierend auf die Plasmaproteine, was sich besonders bei PTZ zeigt. Zudem wird das Gerinnungssystem wahrscheinlich dadurch geschädigt, weil CCl_4 Eiweiß ausfällt. Der Tetrachlorkohlenstoff ist in erster Linie ein, wenn nicht das spezifische Lebergift. SMUCKLER (1962) vermutet, wie REES (1967) vom Allylformiat, eine Störung in der Proteinsynthese (3o, 37). Deshalb fallen die Gerinnungsfaktoren, die ja ausschließlich im der Leber gebildet werden - besonders Prothrombin - allmählich, bei langer Gifteinwirkung plötzlich stark ab. Der Gerinnungsdefekt ist demnach umso größer, je schwerer der Leberschaden ist. Dennoch dürfte die direkte Wirkung von CCl_4 auf die Gerinnungsfaktoren, die Plasmaproteine, von primärer Bedeutung sein, die aber bei weitem nicht so schwerwiegend ist, wie beim Allylformiat.
Der unmittelbare Erfolg von experimentellen und klinischen Lebertransplantationen ist verbunden mit dem Grad von Ischaemieschaden, welcher während des anoxischen Intervalls von Gefäßligatur bis Beginn von Ex-vivo-Perfusion entstehen kann. Nach BUCKBERG und Mitarbeiter (12) hat sich gezeigt, daß die Hypothermie die sichere Periode der Anoxie der Leber hinausschiebt. Das Gerinnungssystem wird durch Ischaemie kaum von irgendwelchen schädigenden Änderungen betroffen (Abb. 21). Nur bei einem Versuch von 3o Minuten Ischaemie finden sich bedeutendere Defekte bei der Gerinnung. Das isolierte Prothrombin weist sogar während der Perfusion noch sichtliche Aktivitätsvermehrung auf und PTZ wird verkürzt. Zwar erreichen die Gerinnungsfaktoren nicht ihre Normalwerte, doch be-

weist ihr Anstieg, daß die Leberfunktion im wesentlichen intakt ist. LOPUKHIN (25) und VAN WYK (42) fanden auch bei der Perfusion von Kadaverlebern keine bedeutende postmortale Degeneration in der Leber. Bei unserem Versuch (Abb. 8 c) war die Gerinnung jedoch stark gestört. Sicherlich bildeten sich während des anoxischen Intervalls in den feinen Lebergefäßen Mikrothrombosen, die später bei der künstlichen Durchströmung zu mehreren intravaskulären Gerinnungen mit Verbrauch von Gerinnungsfaktoren führten. Deshalb sieht man auch einen relativ hohen Thrombozytenabfall (Abb. 17). Man kann aber vermuten, daß ein O_2-Mangel nicht auf das Gerinnungssystem einwirkt, sondern daß die Verminderung der Gerinnungsfaktoren indirekt eine Leberschädigung anzeigt. BAKER (2) fand nämlich bei seinen Ischaemie-Versuchen an der Rattenleber ischaemische Nekrosen, deren Ausdehnung von der Dauer der Ischaemie abhing. Doch kann man mit gewisser Sicherheit sagen, daß die Ischaemie für kürzere Zeit der Leber relativ wenig Schaden zufügt, denn die Aktivität der Gerinnungsfaktoren ist längst nicht so gestört wie bei den Vergiftungen.

Da die experimentellen Erfahrungen die klinische Anwendung der extrakorporalen Schweineleberperfusionen rechtfertigen läßt, wurde sie zur Behandlung der akuten Leberinsuffiziens bei Patienten mit Zirrhose eingesetzt. Dabei kann ein Wiederanstieg der Gerinnungsfaktoren nach THALER (7) beim Coma hepaticum als sicheres Zeichen einer Wendung zum Besseren gewertet werden. In dieser Arbeit kann nun an zwei Patienten im Leberkoma, wenn auch nur vorübergehend, bewiesen werden, daß die heterologe Schweineleberperfusion als temporärer Leberersatz imstande ist, ein Wiederansteigen des Prothrombins und wahrscheinlich auch der anderen Gerinnungsfaktoren zu erreichen (Abb. 22). Dies deutet darauf hin,

daß die perfundierte Leber weitestgehend die Funktion der Patientenleber in situ zeitweise übernehmen kann, um dieser die Möglichkeit zur Regeneration zu geben.

Allgemeine Veränderungen im Blutbild und Gerinnungssystem bei Verwendung der Schweineleber als temporärer Organersatz bei Leberinsuffizienz (n=3)

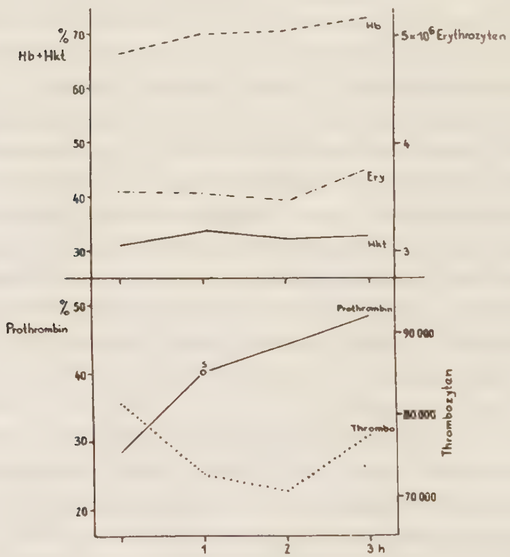


Abb. 22

Doch mußten wir, wie auch JONES (22), feststellen, daß die Verbesserung des Prothrombins nicht erhalten blieb. Außerdem fallen die Blutplättchen jedesmal merklich ab, und die Thrombozytopenie kann oder muß zur Gerinnungsneigung beitragen. Die Ursache der Thrombozytopenie ist nicht ganz klar: Die Verdünnung der Thrombozyten durch

das zusätzliche Blut, die Wirkung von Heparin auf die Blutplättchen, das mögliche Entstehen von Blutplättchen-Antikörpern oder eine durch die artifizielle Perfusion bedingte Schädigung der korpuskulären Elemente im Blut, wodurch es zu einer Hämagglutination kommt, muß in Erwägung gezogen werden. Die Möglichkeit einer typischen Hämolyse, die durch das Abnehmen der Erythrozyten während der Perfusion und durch die Untersuchungen von Fleischmann bewiesen wurde, oder einer Hämagglutination können also entstehen, und die daraus möglichen Folgen während der klinischen heterologen Leberperfusion bedürfen weiterer Aufmerksamkeit (5).

Ein Problem bei den Perfusionen ist die Heparinisierung. Denn einerseits muß die Koagulierung im künstlichen Kreislauf und andererseits sollen bedrohliche Nachblutungen vermieden werden, die der häufigste Beweis eines Koagulationsdefekts bei Leberschaden sind. Die Rolle des Heparins bei der Thrombozytopenie, den Gefäßveränderungen und der Fibrinolyse wurden von SUNADA (4o) experimentell bestätigt. Die Gerinnungsabnormalitäten bei schwerem Leberschaden kann aber mit frischem Menschenblut vermieden werden (44).
Gelingt es nun, den Patienten mit Hilfe der Schweineleber über diese kritische Phase des Leberkomas durch mehrmaligen Wechsel der extrakorporal perfundierten Leber zu bringen, wenn dies über Tage möglich ist, dann hätte er nach Abklingen der akuten Schädigung die Chance mit den Leberresten bzw. -regeneraten weiterzuleben (6). Doch dies muß erst noch in weiteren klinischen Anwendungen festgestellt werden.

E. Z U S A M M E N F A S S U N G

Die vorliegende Arbeit ist eine Untersuchung über die hämatologischen Änderungen im Blutbild und Gerinnungssystem und deren Rückschlüsse auf den Zustand der Schweineleber während der Perfusion von heterologem (menschlichem), autologem und homologem Blut. Außerdem wollten wir in Erfahrung bringen, ob und in welchem Grad Blutbild und Gerinnungssystem nach bewußter Schädigung verändert werden. Deshalb wurde in vier Versuchen die Sauerstoffzufuhr unterbrochen; in fünf Versuchen wurde die Leber mit Tetrachlorkohlenstoff und in drei Versuchen mit Allylformiat vergiftet. Für die Versuche wurden 37 Schweine (15 Zwergschweine und 22 Hausschweine) in Narkose hepatektomiert. Die exzidierte Leber wurde von ihrem Eigenblut freigewaschen und mit einem Pumpoxygenator unter physiologischen Bedingungen perfundiert.

Die in den normalen Perfusionen erhobenen Befunde zeigen jeweils eine Verminderung von Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit und Thrombozyten, die bei der autologen Perfusion am geringsten ist. Währenddessen spricht das Ansteigen von PTZ und Prothrombin - besonders bei der homologen, aber auch bei der heterologen Perfusion - für eine ausreichende Funktionsfähigkeit der Schweineleber. Bei den Vergiftungen kam es - neben der Abnahme der korpuskulären Elemente im Blut - zu einer mehr oder minder totalen Gerinnungsstörung, wobei sich Allylformiat als schädigenderes Gift erwies, als CCl_4. Dagegen wird das Gerinnungssystem durch Ischaemie kaum geschädigt. Dies ist aber abhängig von der Dauer des O_2-Mangels. Sowohl die Allylformiat-Vergiftung als auch die Ischaemie führten zu einem starken Abfall der Thrombozyten.

In zwei Fällen wurde die Schweineleberperfusion als temporärer Organersatz auch klinisch angewandt. Sie führte zum

Anstieg des Prothrombins und damit zu einer Verbesserung der Gerinnung. Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse erscheint eine erfolgversprechende Anwendung bei Leberkomata, um eine Wendung zum Besseren zu erreichen und eine gastrointestinale Blutung auszuschließen, möglich.
Zu diskutieren wäre allerdings die entsprechende Indikation und der Zeitpunkt der Anwendung einer extrakorporalen Schweineleberperfusion als temporärer Leberersatz.
Außerdem wurde zusätzlich das Blut von 13 Hausschweinen untersucht.

L i t e r a t u r :

1. AMENDT, K.: Das Blut der Haustiere mit neueren Methoden untersucht, IV. Die Gerinnungszeit des Blutes der Haustiere, PFLÜGERS Archiv f.d.ges. Phys. d. Menschen u. der Tiere, Berlin, 197, 556 (1922)

2. BAKER, H. de C.: Ischemic Necrosis in the Rat Liver. J. Pathol. Bacteriol. 71, 135 (1956)

3. BENDA, L., A. LOCKER und E. RISSEL: Zellstoffwechsel und Entzündung. Stoffwechselveränderungen in der Leber nach Allylformiatvergiftung. Z.f.d.ges. exper. Med. 117, 519 (1951)

4. BERNARD, Claude: Sur le mechanisme de la formation du sucre dans la foie. CR Acad. Sci. 41, 461 (1855)

5. BIBLER, D.D., R.E. Condon, L.M. NYHUS: Temporary use of exvivo heterologous liver for hepatic insufficiency. Ann. Surg. 164, 61 (1966)

6. BOECKL, O.: Heterologe Leberperfusion. Eine Möglichkeit des temporären Leberersatzes. Z. ges. exp. Med. 147, 81 (1968)

7. BOECKL, O., E. HELL, H. STEINER: In "Möglichkeiten des Leberersatzes". München-Berlin 197o, 39

8. BOECKL, O., G. GALVAN, H.J. GIBITZ, E. HELL, O. STAINDL, H. STEINER und G. ZIMMERMANN: Temporärer Leberersatz durch heterologe Leberperfusion. Arch. klin. Chir. 318, 2o9 (1967)

9. BOECKL, O., E. HELL, G. ZIMMERMANN: Lebersubstitution durch homologe und heterologe extrakorporale Leberperfusion. Z. ges. exp. Med. 143, 362 (1967)

1o. BOECKL, O., E. HELL, G. ZIMMERMANN und H. SCHROLL: Die Funktionsfähigkeit von Schweinelebern bei Perfusionen mit Menschenblut. Wiener klin. Wschr. 79, 17 (1967)

11. BRAUER, R.W.: Liver circulation and function. Physiol. Revs. 43, 115 (1963)

12. BUCKBERG, G.D., J.A. TOCORNAL, J. BYFIELD, H. ONO, T. O'CONNELL, G.H. STEVENS, E.W. FONKALSRUD and W.P. LONGMIRE, jr.: Functional and Structural Alterations During Hepatic Ischemia. In: Organ perfusion and preservation, von John C. NORMAN, Appleton-Century Crofts, New York (1968), 185

13. DRAPANAS, T., R. ZEMEL, and J.O. VANG: Hemodynamics of the isolated Perfused Pig Liver: Metabolism According to Routes of Perfusion and Rates of Flow. Ann. Surg. 164, 522 (1966)

14. EISEMAN, B., D.S. LIEM, and F. RAFFUCCI: Heterologous liver perfusion in treatment of hepatic failure. Ann. Surg. 162, 329 (1965)

15. EISEMAN, B., P. KNIPE, H.A. McCOLL, and M.J. ORLOFF: Isolated liver perfusion for reducing blood ammonia. Arch. Surg. 83, 356 (1961)

16. EISENBURG, J. Kh. R. KOCZOREK, V. SCHULTZ, A. CHRISTOFORIS und D. SCHMIDT: Die Behandlung des Leberkomas mit Austauschtransfusionen. Dtsch. med. Wschr. 92, 2199 (1967)

17. EPPINGER, H.: Die Leberkrankheiten, Wien 1937 (Verlag von J. Springer)

18. FEISSLY und LÜDIN: Direkte Thrombozytenzählung. In: Taschenbuch für klinische Funktionsprüfungen, von Gitter-Heilmeyer, Stuttgart, 1969, 212

19. FLECKENSTEIN, A.: Beitrag zum Mechanismus der experimentellen serösen Entzündung durch Allylformiat. Arch. exp. Pathol. Pharmakol. 2e3, 151 (1944)

2o. HEINRICH, H.-G.: Die Bedeutung der Gerinnungsanalyse des Blutes für die Diagnostik der Lebererkrankungen. Z. inn. Med. Grenzgebiete 12, 594 (1957)

21. HOWELL: Rekalzifizierungszeit. In: Taschenbuch für klinische Funktionsprüfungen, von Gitter-Heilmeyer, Stuttgart 1969, 199

22. JONES, E.A., D. CLAIN, H.M. CLINK, M. McGILLIVARY and S. SHERLOCK: Hepatic coma due to acute hepatic necresis treated by exchange blood transfusion. LANCET II, 169 (1967)

23. JÜRGENS, J.: Die praktisch-klinische Bedeutung der Blutgerinnung. Z. ges. inn. Med. 8, 918 (1953)

24. KORINTH, E.: Blutgerinnung und Leberfunktion. Die Gerinnungszeitbestimmung als Verfahren zur Leberfunktionsdiagnostik. Folia häm. 76, 529 (1959)

25. LOPUKHIN, Yu. M.: Functional, biochemical and morphological parallels in determing the viability of cadaver liver. Eksp. Khir. Anest. 14, 19 (1969)

26. OTTO, J.J., J.C. PENDER, J.H. CLEARLY, D.M. SENSEMIC and C.S. WELCH: The use of donor liver in experimental animals with elevated blood ammonia. Surgery 43, 3o1 (1958)

27. PALMER, C.C.: Schweineblut, Zürich, Ref. Schweiz, Archiv f. Tierheilkunde 6o, 337 (1918)

28. PAQUET, K.F., J. CERNY, P. ECKERT, R. HILLEBRAND, H. BRÄUN: Erfahrungen mit dem extrakorporalen temporären Leberersatz durch "biologische" Perfusion einer isolierten Leber mit Spenderblut. Bruns'Beitr. klin. Chir. 217, 171 (1969)

29. POPPER, H. und SCHAFFNER, F.: Die Leber. Struktur und Funktion. Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, 1961

3o. REES, K.R. und M.J. TARLOW: The Hepatotoxic Action of Allyl Formate. Biochem. J. 1o4, 757 (1967)

31. ROUILLER, Ch.: The Liver. Morphology, Biochemestry, Physiology. Vol.II, New York and London (1964)

32. RUFFO, A., P. ROSSOTTO, G. MOTTA, P. GEORGACOPULO und R. FERRARIS: Kontinuierliche Perfusion einer isolierten Leber mit Spenderblut. Münch. med. Wschr. 1o9, 12 (1967)

33. SAUNDERS, S.J.: The treatment of hepatic coma by exchange blood transfusion. In: The Liver. London: Butterworths 1967

34. SCHNITGER und GROSS: Automatischer Koagulometer. In: Laboratoriumsblätter f. med. Diagnostik, (Behringwerke AG), 4, 7 (1969)

35. SCHULZ: Gerinnungszeit. In: Laboratoriumsdiagnostik, von Deutsch und Geyer. Berlin 1969, 253

36. SCHWALM, O.W.: Veterinary hematology, The Pig. Lea und Febiger, Philadelphia 1961, 188

37. SMUCKLER, E.A., ISERI, O.A. and BENDITT, E.P.: An intracellular defect in protein synthesis induced by CCl_4. J. exp. Med. 116, 55 (1962)

38. STARZL, T.E.: Experience in clinical liver transplantation. Symposium über klin. u. immunologische Fragen der Organtransplantation. Bonn 1968

39. STARZL, T.E., T.L. MARCHIORO, D.T. ROWLANDS jr., C.H. KIRKPATRICK, W.E.D. WILSON, D. RIFKIND and W.R. WADDELL: Immunosuppression after experimental and clinical homotransplantation of the liver. Ann. Surg. 16o, 41 (1964)

4o. SUNADA, T.: Hemorrhagic disorders in extracorporeal circulation. Bulletin de la Soc. Int. Chir. 28, 88 (1969)

41. TAUBER, J., H. STIRNEMANN, R. VOGEL, H. BUCHER, H. STREBEL und R. PREISIG: Die Leistungsfähigkeit der isoliert perfundierten Schweineleber. Schweiz. med. Wschr. 99, 59o (1969)

42. VAN WYK, J., LIEM, D.S. and EISEMAN, B.: Function of cadaver liver, Surgery 58, 12o (1965)

43. WAKIM, K.G. and MANN, F.C.: Effect of experimental cirrhosis on the intrahepatic circulation of blood in the intact animal. A.M.A. Archiv Pathol. 33, 198 (1942)

44. WATTS, J. Mck. M.C. DOUGLAS, H.A.F. DUDLEY, F.W. GURR and OWEN J.A.: Heterologous liver perfusion in acite hepatic failure. Brit. Med. Journal II, 369 (1967)

45. WELSCH, W.: Das Blut der Haustiere mit neueren Methoden untersucht, V. Untersuchungen des Schweine-, Schaf- und Ziegenblutes. Pflügers Archiv 198, 37 (1923)

46. WITTE, S.: Über die Methode der Prothrombinzeitbestimmung und ihrem diagnostischen Wert in der inneren Medizin. Z. klin. Med. 145, 547 (1949)

L e b e n s l a u f

1945: Geboren am 7. Oktober in Honetschlag bei Oberplan/CSSR als fünfter von fünf Söhnen des damaligen Landwirts und jetzigen Rentners Rudolf Matschl und seiner Ehefrau Aloisia. Gleich meinen Eltern wurde ich röm./kath. getauft.

1946: Im Oktober Ausweisung auf Grund des Potsdamer Vertrages.

1947: Im März fanden wir eine neue Wohnung in Neidenstein bei Hollfeld in Oberfranken.

1951: Vom September an besuchte ich sechs Jahre lang die Volksschule in Hollfeld.

1957: Am 3. September Übertritt in das damalige "Alte Gymnasium" und jetzige "Kaiser-Heinrich-Gymnasium" zu Bamberg.

1959: Kurz vor Weihnachten Umzug nach Bamberg.

1966: Am 19. Juli erfolgreiche Ablegung der Reifeprüfung an oben genannter humanistischer Bildungsstätte.
Im November Einschreibung für das Studium der Medizin an der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen.

1967: Im August erfolgreiche Ablegung der naturwissenschaftlichen Vorprüfung.

1968: Im September Umzug nach Erlangen.

1969: Im März/April wurde die ärztliche Vorprüfung erfolgreich bestanden.

1970: Im Frühjahr Beginn mit experimentellen Untersuchungen über extrakorporale Schweineleberperfusionen zur Erlangung der Doktorwürde. Abschluß der Experimente im Juli.

1971: Am 17. September Heirat in Bamberg.

1972: Im Januar Exmatrikulierung und Anmeldung zum medizinischen Examen.
Beginn am 15. März und Beendigung am 31. Juli.